



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PGT

OK

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-135578

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-135578-00000-0000

Fecha: 2010-11-02 15:47:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO Sistema Intrauterino

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Bayer Schering Pharma Oy

DOMICILIO Turku, Finland

74. APODERADO Jesús M. Méndez Bermúdez

22. BOGOTÁ, D.C., 2 de noviembre de 2010

(FORMA P-10)

tit.
02-11-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-135578- -00000-0000

Fecha: 2010-11-02 15:47:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: Bayer Schering Pharma Oy
Dirección: Pansiontie 47, FI-20210 Turku,
Domicilio: Turku, Finland
Lugar de Constitución: Finland
Teléfono: 6235828 Fax: 6170614
e-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Cual
Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Jesús M. Méndez Bermúdez
Dirección: Calle 83 A No. 23 - 90
Teléfono: 623 58 28 Fax: 617 06 14
e-mail: jesusmendez@wolfmendez.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Cual
Número 13,491,525 T.P. 99,678

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Ver Anexo Inventores
Dirección:
Nacionalidad o Domicilio

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FI2009/050244 Fecha: 01.04.2009
Publicación Internacional No. WO/2009/122016 Fecha 08.10.2009

6 Título (54)

Cambio Título
SISTEMA INTRAUTERINO para suministrar una sustancia o producto terapéutico directamente dentro del útero de un paciente y método para su fabricación.

7 Clasificación Internacional (51)

A61 F 6/14

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(34) Fecha	(31) Número de Solicitud
FI	02.04.2008	20085277

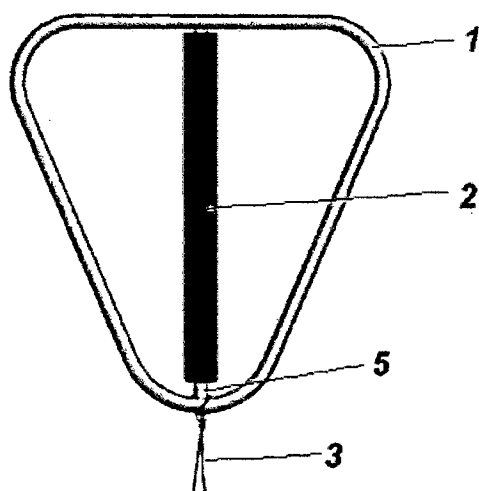
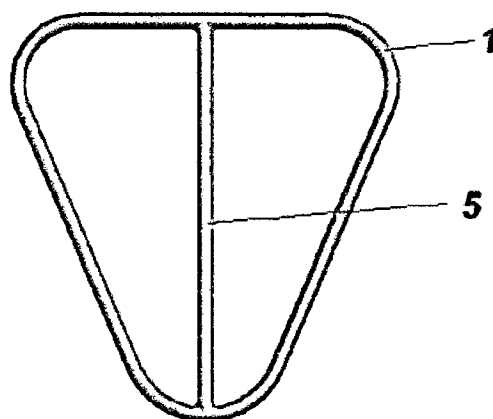
9 Comprobante de pago No. Fecha 02.11.10

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.

**a****b**

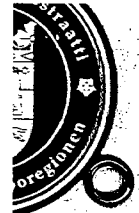
11

NOMBRE: JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ

FIRMA:

C.C. 13.491.525

TP. 99,678



Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

MEB/17682/01
FO (Colombia) X 1

CERTIFICO Y DOY FE:

QUE son auténticas la firmas suscritas al pie de la Cesión que se adjunta, por haberlas puesto el día de hoy y en mi presencia los Señores Don **Andrew MACLEOD**, de nacionalidad británica, titular del pasaporte vigente número **203611646** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el 25 de abril de 2002, Don **Michael NOBLE**, de nacionalidad británica, titular del pasaporte vigente número **094067289** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el 10 de febrero de 2002 y Don **David Jonathan Townley WHITAKER**, de nacionalidad británica, titular del pasaporte vigente número **540307824** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el 21 de febrero de 2006, cuyas identidades me constan.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario, expido la presente que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintisiete de agosto del año dos mil diez.

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by **Martin Emil Buchner**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le **03 September 2010**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **I620800**
9. Stamp:
timbre:



10. Signature: **D. O'Sullivan**

DOS

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the content of the document is correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the content.

HEREAS:

- 1) Pirjo KORTESUO
- 2) Pirjo INKI
- 3) Ilkka JUTILA
- 4) Eeva LUKKAT
- 5) Joachim MO
- 6) Pirjo SAI
- 7) Andrew
- 8) David

"A"

ASSIGNMENT OF DESIGN

WHEREAS:

- 1) **Pirjo KORTESUO**
- 3) **Pirjo INKI**
- 5) **Ilkka JUTILA**
- 7) **Eeva LUKKARI-LAX**
- 9) **Joaquin MOEDE**
- 11) **Pirjo SALLINEN**
- 13) **Andrew MacLEOD**
- 15) **David WHITAKER**

- 2) **Ulla CALVO ALONSO**
- 4) **Harri JUKARAINEN**
- 6) **Juha LEHTINEN**
- 8) **Heikki LYYTIKÄINEN**
- 10) **Hannu NIKANDER**
- 12) **Taina TJÄDER**
- 14) **Michael NOBLE**

hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented and own an invention entitled

"An intrauterine system"

WHEREAS:

Bayer Schering Pharma Oy, domiciled in Pansiontie 47, FI-20210 Turku, Finland, (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to, and under said design and under design or similar legal protection to be obtained therefore in Colombia and in any and all foreign countries,

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

Be it known that in consideration for the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of US\$1.00 (One American Dollar), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE and the successors and assignees of ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest in and to any design(s) disclosed in the above-referenced application, including all such right, title and interest for the Colombian territorial possessions and for all foreign countries and further including all rights to claim priority, in and to any and all improvements which are obtained for said invention by said application or any continuation, division, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or incumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale. ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNORS and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said equivalents thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

IN WITNESS WHEREOF, today, 3RD SEPTEMBER 2010 (date)

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1) _____ | 2) _____ |
| 3) _____ | 4) _____ |
| 5) _____ | 6) _____ |
| 7) _____ | 8) _____ |
| 9) _____ | 10) _____ |
| 11) _____ | 12) _____ |
| 13) <u>Andrew Maelcod</u> | 14) <u>Michael Rhee</u> |
| 15) <u>[Signature]</u> | |

**NOTARIAL CERTIFICATE
(Individual)**

On this _____ day of _____ 2010
personally appeared before me, Notary Public

to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

IN WITNESS WHEREOF, today, 16TH SEPTEMBER 2010 (date)

- | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1) _____ | 2) _____ |
| 3) <u><i>Pirjo Inki</i></u> | 4) _____ |
| 5) _____ | 6) <u><i>Juha Lehtinen</i></u> |
| 7) <u><i>Eeva Lukkari-Lax</i></u> | 8) _____ |
| 9) _____ | 10) <u><i>Hannu Nikander</i></u> |
| 11) <u><i>Pirjo Sallinen</i></u> | 12) _____ |
| 13) _____ | 14) _____ |
| 15) _____ | |

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individual)

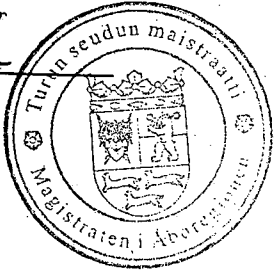
On this 16TH day of SEPTEMBER 2010
personally appeared before me, Notary Public

Ms. Pirjo Inki, Mr. Juha Lehtinen, Ms. Eeva Lukkari-Lax,
Mr. Hannu Nikander and Ms. Pirjo Sallinen

to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Jarmo Kallinen
Notary Public

Jarmo Kallinen
henkikirjoittaja
julkinen notaari
Notarius publicus



ASSIGNMENT OF DESIGN

WHEREAS:

- | | |
|---------------------|-----------------------|
| 1) Pirjo KORTESUO | 2) Ulla CALVO ALONSO |
| 3) Pirjo INKI | 4) Harri JUKARAINEN |
| 5) Ilkka JUTILA | 6) Juha LEHTINEN |
| 7) Eeva LUKKARI-LAX | 8) Heikki LYYTIKÄINEN |
| 9) Joachim MOEDE | 10) Hannu NIKANDER |
| 11) Pirjo SALLINEN | 12) Taina TJÄDER |
| 13) Andrew MacLEOD | 14) Michael NOBLE |
| 15) David WHITAKER | |

hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented and own an invention entitled

"An intrauterine system"

WHEREAS:

Bayer Schering Pharma Oy, domiciled in Pansiontie 47, FI-20210 Turku, Finland, (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to, and under said design and under design or similar legal protection to be obtained therefore in Colombia and in any and all foreign countries,

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

Be it known that in consideration for the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of US\$1.00 (One American Dollar), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE and the successors and assignees of ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest in and to any design(s) disclosed in the above-referenced application, including all such right, title and interest for the Colombian territorial possessions and for all foreign countries and further including all rights to claim priority, in and to any and all improvements which are obtained for said invention by said application or any continuation, division, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or incumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale. ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNORS and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said equivalents thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

ASSIGNOR
Bayer Schering Pharma Oy
Pansiontie 47
FI-20210 Turku
Finland

IN WITNESS WHEREOF, today, 16TH SEPTEMBER 2010 (date)

1) Pirjo Kortesuo 2) Ulla Calvo

3) _____ 4) Harri Jukarainen

5) Ilkka Jutila 6) _____

7) _____ 8) Heikki Lyytikäinen

9) Joachim Moede 10) _____

11) _____ 12) Taina Tjäder

13) _____ 14) _____

15) _____

**NOTARIAL CERTIFICATE
(Individual)**

On this 16TH day of SEPTEMBER 2010
personally appeared before me, Notary Public

Ms. Pirjo Kortesuo, Ms. Ulla Calvo Alonso, Mr. Harri

Jukarainen, Mr. Ilkka Jutila, Mr. Heikki Lyytikäinen,

Mr. Joachim Moede and Ms. Taina Tjäder

to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

Jarmo Kallinen
henkikirjoittaja
julkinen notaari
Notarius publicus



ASSIGNMENT OF DESIGN

WHEREAS:

- | | |
|---------------------|-----------------------|
| 1) Pirjo KORTESUO | 2) Ulla CALVO ALONSO |
| 3) Pirjo INKI | 4) Harri JUKARAINEN |
| 5) Ilkka JUTILA | 6) Juha LEHTINEN |
| 7) Eeva LUKKARI-LAX | 8) Heikki LYYTIKÄINEN |
| 9) Joachim MOEDE | 10) Hannu NIKANDER |
| 11) Pirjo SALLINEN | 12) Taina TJÄDER |
| 13) Andrew MacLEOD | 14) Michael NOBLE |
| 15) David WHITAKER | |

hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented and own an invention entitled

"An intrauterine system"

WHEREAS:

Bayer Schering Pharma Oy, domiciled in Pansiontie 47, FI-20210 Turku, Finland, (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to, and under said design and under design or similar legal protection to be obtained therefore in Colombia and in any and all foreign countries,

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

Be it known that in consideration for the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of US\$1.00 (One American Dollar), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE and the successors and assignees of ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest in and to any design(s) disclosed in the above-referenced application, including all such right, title and interest for the Colombian territorial possessions and for all foreign countries and further including all rights to claim priority, in and to any and all improvements which are obtained for said invention by said application or any continuation, division, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or incumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale. ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNORS and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said equivalents thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

Notarized and
certified and
executed in
Turku, Finland

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa: Suomi
Land: Finland

Tämän yleisen asiakirjan:
Denna allmänna handling:

2. on allekirjoittanut
är undertecknad av

Jarmo Kallinen

3. toimiessaan
i egenskap av

henkikirjoittajana, julkisena notaarina (notarius publicus).

4. Siinä oleva leima/sinetti on
är försedd med sigill/stämpel av

Turun seudun maistraatin sinettileima.

Todistetaan
Intygas

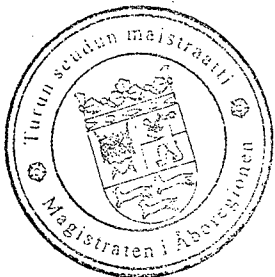
5. Turussa
i Åbo

6. 16 päivänä syys kuuta 2010
den 2010

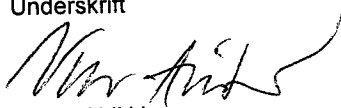
7. Veera Airikki, Turun seudun maistraatin julkinen notaari (notarius publicus)
av

8. No T 1447 /2010
Nr

9. Sinetti/Leima:
Sigill/Stämpel



10. Allekirjoitus:
Underskrift


Veera Airikki
Tarkastaja, julkinen notaari
Inspektör, notarius publicus
Turku, Finland

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

01.06.2009

Oy JALO ANT-WUORINEN Ab

Date of mailing (day/month/year) 15 May 2009 (15.05.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 47233	International application No. PCT/FI2009/050244

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

BAYER SCHERING PHARMA OY (for all designated States except US)
KORTESUO, Pirjo et al (for US)

International filing date:

01 April 2009 (01.04.2009)

Priority date(s) claimed:

02 April 2008 (02.04.2008)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

13 May 2009 (13.05.2009)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Malek David e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
Facsimile No. +41 22 338 70 80	

File Copy
PATENT COOPERATION TREATY
ADVANCE E-MAIL

PCT/FI2009/050244

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year) 15 July 2009 (15.07.2009)	
Applicant's or agent's file reference 47233	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/FI2009/050244	International filing date (day/month/year) 01 April 2009 (01.04.2009)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 02 April 2008 (02.04.2008)
Applicant BAYER SCHERING PHARMA OY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
02 April 2008 (02.04.2008)	20085277	FI	10 July 2009 (10.07.2009)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail PT11.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 11

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2009/122016
PCT/FI2009/050244

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

Date of mailing (day/month/year) 05 November 2009 (05.11.2009)		To: OY JALO ANT-WUORINEN AB Iso Roobertinkatu 4-6 A FI-00120 Helsinki FINLANDE SAAPUNUT 13. 11. 2009 OY JALO ANT-WUORINEN Ab	
Applicant's or agent's file reference 47233			
International application No. PCT/FI2009/050244		International filing date (day/month/year) 01 April 2009 (01.04.2009)	Priority date (day/month/year) 02 April 2008 (02.04.2008)
Applicant BAYER SCHERING PHARMA OY et al			

IMPORTANT NOTICE

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
08 October 2009 (08.10.2009)

None

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

LU, TZ, UG

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **20 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Nora Lindner e-mail: pt11.pct@wipo.int
---	--

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year) 05 August 2010 (05.08.2010)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 47233			
International application No. PCT/FI2009/050244	International filing date (day/month/year) 01 April 2009 (01.04.2009)	Priority date (day/month/year) 02 April 2008 (02.04.2008)	
Applicant BAYER SCHERING PHARMA OY et al			

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.
2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
08 October 2009 (08.10.2009)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt11.pct@wipo.int

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Article 31(7) and Rule 61.3)

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

SAAPUNUT

30. 04. 2010

Oy JALO ANT-WUORINEN Ab

Date of mailing (day/month/year) 22 April 2010 (22.04.2010)		
Applicant's or agent's file reference 47233 <i>ma</i>		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/FI2009/050244	International filing date (day/month/year) 01 April 2009 (01.04.2009)	
Priority date (day/month/year) 02 April 2008 (02.04.2008)		
Applicant BAYER SCHERING PHARMA OY et al		

- The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
National: BG, CA, CN, CZ, DE, JP, KP, KR, MN, MY, NO, PL, RO, SK
- The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:
AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BH, BR, BW, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NZ, OM, PG, PH, PT, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW
- Since the election(s) was (were) made before the expiration of 19 months from the priority date, the applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary report on patentability (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty) (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some Offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, the *PCT Newsletter* and the WIPO Internet site, updated regularly.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: ptl1.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FI2009/050244

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 13 July 2010 (13.07.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION To: OY JALO ANT-WUORINEN AB Iso Roobertinkatu 4-6 A FI-00120 Helsinki FINLANDE
Applicant's or agent's file reference 47233	
International application No. PCT/FI2009/050244	
International filing date (day/month/year) 01 April 2009 (01.04.2009)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address CALVO ALONSO, Ulla Koriston rantatie 43 A 1 FI-20760 Piispanristi Finland	State of Nationality FI	State of Residence FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address CALVO ALONSO, Ulla Kontiokatu 4 FI-20760 Piispanristi Finland	State of Nationality FI	State of Residence FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☐ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☒ the elected Offices concerned
☐ other:

 The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Lindner Nora

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt11.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 October 2009 (08.10.2009)(10) International Publication Number
WO 2009/122016 A1(51) International Patent Classification:
A61F 6/14 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/FI2009/050244(22) International Filing Date:
1 April 2009 (01.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
20085277 2 April 2008 (02.04.2008) FI(71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER SCHERING PHARMA OY** [FI/FI]; Pansiontie 47, FI-20210 Turku (FI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KORTESUO, Pirjo** [FI/FI]; Muddaistentie 139, FI-21600 Parainen (FI). **CALVO ALONSO, Ulla** [FI/FI]; Koriston rantatie 43 A 1, FI-20760 Piispanristi (FI). **INKI, Pirjo** [FI/FI]; Lautapojankatu 8, FI-20780 Kaarina (FI). **JUKARAINEN, Harri** [FI/FI]; Vadelmakatu 3, FI-21620 Kuusisto (FI). **JUTILA, Ilkka** [FI/FI]; Raadelmaantie 328, FI-20660 Littoinen (FI). **LEHTINEN, Juha** [FI/FI]; Pyölinpellonkatu 14, FI-20300 Turku (FI). **LUKKARI-LAX, Eeva** [FI/FI]; Kiiltokallionpolku 4 C, FI-02180 Espoo (FI). **LYYTIKÄINEN, Heikki** [FI/FI]; Onkitie 2, FI-21100 Naantali (FI). **MOEDE, Joachim** [DE/FI]; Vartiovuorenkatu 1 A A 3, FI-20700 Turku (FI). **NIKAN- DER, Hannu** [FI/FI]; Säkyläntie 736, FI-21330 Paattinen (FI). **SALLINEN, Pirjo** [FI/DE]; Sybelstrasse 24, 10629 Berlin (DE). **TJÄDER, Taina** [FI/FI]; Untolantie 2 B 7,FI-20660 Littoinen (FI). **MacLEOD, Andrew** [GB/GB]; 48 The Limes, Harston, Cambridge Cambridgeshire CB22 7QT (GB). **NOBLE, Michael** [GB/GB]; 4 Pelham Rd, London Greater London E18 1PX (GB). **WHITAKER, David** [GB/GB]; 16 Lake House, Scovell Road, London Greater London SE1 1QF (GB).(74) Agent: **OY JALO ANT-WUORINEN AB**; Iso Roobertinkatu 4-6 A, FI-00120 Helsinki (FI).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: AN INTRAUTERINE SYSTEM

(57) Abstract: The present invention relates to novel intrauterine systems and to methods for manufacturing these systems. An intrauterine system according to the invention comprises a reservoir and a continuous, closed and flexible frame.

WO 2009/122016 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI2009/050244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: A61F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
FI, SE, NO, DK		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3834378 A (LERNER I et al.) 10 September 1974 (10.09.1974), column 2, lines 16-21; column 2, line 65 – column 3, line 15 and lines 62-58; claim 1, Fig	1-7, 13-14, 16
X	WO 9629026 A2 (BORODIN JURY VASILIEVICH) 26 September 1996 (26.09.1996), abstract; Fig 1 and 2	1-8, 11-15
X	US 3938515 A (LEEPER HAROLD M et al.) 17 February 1976 (17.02.1976), column 4, lines 24-47; column 5, lines 6-17; column 14, lines 56-61; claim 2; Fig 2 and 4	1, 3-10, 12, 16
X	EP 0873751 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 28 October 1998 (28.10.1998), column 7, lines 19-21; column 8, lines 8-12 and 39-42; Fig 3 cited in the document	1, 3-10, 16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 July 2009 (03.07.2009)		Date of mailing of the international search report 14 July 2009 (14.07.2009)
Name and mailing address of the ISA/FI National Board of Patents and Registration of Finland P.O. Box 1160, FI-00101 HELSINKI, Finland Facsimile No. +358 9 6939 5328		Authorized officer Tajja Tammi Telephone No. +358 9 6939 500

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/FI2009/050244
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NL 8601570 A (FUTURA NOVA BV) 18 January 1988 (18.01.1988), page 2, lines 3-5; page 3, line 36 – page 4, line 10; Fig 1-3 & abstract [online] EPOQUENET WPI cited in the document	1, 3-8, 13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2009/050244

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☒ Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 17 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy (Rule 39.1 (iv) PCT).

- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/FI2009/050244

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
US 3834378 A	10/09/1974	None	
WO 9629026 A2	26/09/1996	EA 000450 B1 AU 4894196 A	26/08/1999 08/10/1996
US 3938515 A	17/02/1976	None	
EP 0873751 A2	28/10/1998	CA 2233797 A1 US 6083916 A JP 10279499 A	04/10/1998 04/07/2000 20/10/1998
NL 8601570 A	18/01/1988	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2009/050244

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61F 6/14 (2006.01)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 47233	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/FI2009/050244	International filing date (day/month/year) 01 April 2009 (01.04.2009)	Priority date (day/month/year) 02 April 2008 (02.04.2008)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC See supplemental box		
Applicant BAYER SCHERING PHARMA OY et al.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>0</u> sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).	
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 02 February 2010 (02.02.2010)	Date of completion of this report 10 June 2010 (10.06.2010)
Name and mailing address of the IPEA/FI National Board of Patents and Registration of Finland P.O. Box 1160, FI-00101 HELSINKI, Finland Facsimile No. +358 9 6939 5328	Authorized officer Taija Tammi Telephone No. +358 9 6939 500

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2009)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2009/050244

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a)).
- ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a)).

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

- ☒ the international application as originally filed/furnished.
- ☐ the description:
 pages _____ as originally filed/furnished
 pages* _____ received by this Authority on _____
 pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
 pages _____ as originally filed/furnished
 pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
 pages* _____ received by this Authority on _____
 pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
 pages _____ as originally filed/furnished
 pages* _____ received by this Authority on _____
 pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

5. ☐ This report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2(c)).6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ have been received and taken into account in drawing up this opinion (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2009/050244

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 17

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 17
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
Claim 17 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy (Rule 67.1 (iv) PCT).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 17
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2009/050244

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims 1-16		YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims 1-16		NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-16		YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations (Rule 70.7)			
2.1 Documents cited in the International Search Report			
D1: US 3834378 A			
D4: EP 0873751 A2			
2.2 Claimed invention			
The claims have not been amended.			
The subject matter of claims 1-15 relates to an intrauterine system, and the subject matter of claim 16 relates to a method for manufacturing an intrauterine system.			
2.3 Applicant's response			
In his response (3.6.2010), the applicant disagrees with the written opinion of the International Preliminary Examining Authority (IPEA) and still finds the present invention inventive over D1 and D4.			
The applicant argues that a person skilled in the art would not have turned to D1 when looking for guidance as how to design a safe and reliable intrauterine device which is easy to insert and remove.			
According to the applicant, document D4 does not suggest an intrauterine system with a flexible frame of polygonal shape.			
Furthermore, the applicant states that the intrauterine devices according to D1 and D4 have increased surface areas and relatively rigid constructions, and their insertion processes are totally different compared with the invention.			
2.4 Examiner's arguments			
The applicant's response has been considered carefully. However, regarding the applicant's arguments on the inventiveness of the intrauterine system, the examiner comments only on the issues concerning the claims.			
The examiner still disagrees with the applicant on document D1. The intrauterine device of D1 (column 1, lines 21-24, 36-37) was designed to overcome the problems of the prior art devices (T-shaped), such as difficulties with insertion. For the reasons presented in chapter 2.6, the subject matter of claims 1-7, 11-14 and 16 is still considered to lack an inventive step in view of D1.			
Continued to next page			

Supplemental Box**Continuation of: Box V (1 / 2)**

The examiner still disagrees with the applicant on document D4. Considering the prior art, it is obvious to a person skilled in the art to modify the frame of D4 into a polygonal shape, as already stated in the written opinion of the IPEA. Furthermore, the intrauterine device of D4 comprises a frame made of silicon elastomer, which is commonly known to be flexible, in contrast to the applicant's arguments. For the reasons presented in chapter 2.6, the subject matter of claims 1, 3-12 and 15 is still considered to lack an inventive step in view of D4.

2.5 Novelty under PCT Article 33(2)

None of the documents discloses all the features of independent claim 1. The intrauterine system according to claim 1 is therefore novel.

None of the documents discloses all the features of independent claim 16, either. Thus, the method for manufacturing an intrauterine system according to claim 16 is novel, too.

Because the subject matter of independent claim 1 is novel, the subject matter of dependent claims 2-15 is also novel.

2.6 Inventive step under PCT Article 33(3)**2.6.1 Independent claims**

Documents D1 and D4 represent the most relevant prior art.

Document D1 (column 3, lines 62-58; claim 1, Fig) discloses an intrauterine system that comprises a plastic matrix (16) and a continuous, closed and flexible frame (Fig) of polygonal shape. At least one end of the plastic matrix is connected to the inner surface of the frame, and the matrix comprises at least one therapeutically active substance.

Because the term "reservoir" is ambiguous, a plastic matrix material can be considered as a reservoir (storage) for therapeutically active substances to keep them inside the structure. Consequently, the subject matter of independent claim 1 does not involve an inventive step in view of D1.

Document D4 (column 8, lines 28-42; Fig 3) discloses an intrauterine system for a long-term use in the uterine cavity. The system comprises a reservoir (2, 5) and a continuous, closed and flexible frame (6). At least one end of the reservoir is connected to the inner surface of the frame, and the reservoir comprises at least one therapeutically active substance.

Document D4 shows in Figure 3 that a drug (2) is enclosed in a diffusion-controlled film (5). This structure equals to the claimed reservoir which comprises a therapeutically active substance.

Document D4 also states (column 8, lines 33-35) that the frame (6) of the intrauterine device is made of silicon elastomer, which is commonly known to be a flexible material. Therefore, the intrauterine system of D4 comprises a flexible frame.

Furthermore, document D4 (column 8, lines 35, 40-41) suggests that "the intrauterine device may take other shapes as far as they don't cause any abnormality to the living body when fitted". This expression is considered to refer to any suitable shape of the device that fits well in the endometrial cavity. Because the prior art discloses a plurality of intrauterine devices following a shape of the uterus, it is obvious to a person skilled in the art that the intrauterine device of D4 is formed in the shape of the uterus, i.e., the polygonal shape.

Continued to next page

Supplemental Box

Continuation of: Box V (2 / 2)

Consequently, the subject matter of independent claim 1 does not involve an inventive step in view of D4.

Documents D1 (column 3, lines 4-15) and D4 (column 7, lines 19-21) disclose a method for manufacturing an intrauterine system by compressing.

Consequently, the subject matter of independent claim 16 does not involve an inventive step in view of either D1 or D4.

Documents D2, D3 and D5 represent the general state of the art.

2.6.2 Dependent claims

D1 (column 2, lines 16-21; line 65 – column 3, line 3; Fig) discloses a flat reservoir and a triangular frame of a polymer composition, such as EVA. The system comprises an image-enhancing means, such as metal particles or barium sulphate, mixed in the polymer composition.

Thus, the subject matter of dependent claims 2-7 and 11-14 does not involve an inventive step in view of D1.

D4 (column 8, lines 8-12; Fig 3) discloses a reservoir comprising a core encased by a polymer layer, and a frame comprising a polymer composition, such as EVA or silicon.

Thus, the subject matter of dependent claims 3-12 and 15 does not involve an inventive step in view of D4

2.7 Industrial applicability under PCT Article 33(4)

Claims 1-16 meet the requirement of industrial applicability because the claimed subject matter can be made or used in industry.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2009/050244

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The technical features mentioned in the claims are not provided with the reference signs placed in parentheses (Rule 6.2(b) PCT).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2009/050244

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Independent claim 1 is not supported by Figure 5 as required by PCT Article 6 because in Figure 5, the frame is not continuous and closed as claimed.

Dependent claim 9 refers to any of claims 1-8, although the word "the core" is mentioned for the first time in claim 8.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2009/050244

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of: International Patent Classification (IPC)

Int.Cl.
A61F 6/14 (2006.01)

This page is being phased out of production, but will remain available during the transition to our new system.
Please try the new [PATENTSCOPE® International and National Collections search page](#) (English only).



Search result: 1 of 1

(WO/2009/122016) AN INTRAUTERINE SYSTEM

Biblio. Data	Description	Claims	National Phase	Notices	Documents
--------------	-------------	--------	----------------	---------	-----------

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Pub. No.: WO/2009/122016 International Application No.: PCT/FI2009/050244
 Publication Date: 08.10.2009 International Filing Date: 01.04.2009
 Chapter 2 Demand Filed: 02.02.2010

IPC: A61F 6/14 (2006.01)

Applicants: BAYER SCHERING PHARMA OY [FI/FI]; Pansiontie 47 FI-20210 Turku (FI) *(All Except US)*.
 KORTESUO, Pirjo [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 CALVO ALONSO, Ulla [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 INKI, Pirjo [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 JUKARAINEN, Harri [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 JUTILA, Ilkka [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 LEHTINEN, Juha [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 LUKKARI-LAX, Eeva [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 LYYTIKÄINEN, Heikki [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 MOEDE, Joachim [DE/FI]; (FI) *(US Only)*.
 NIKANDER, Hannu [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 SALLINEN, Pirjo [FI/DE]; (DE) *(US Only)*.
 TJÄDER, Taina [FI/FI]; (FI) *(US Only)*.
 MacLEOD, Andrew [GB/GB]; (GB) *(US Only)*.
 NOBLE, Michael [GB/GB]; (GB) *(US Only)*.
 WHITAKER, David [GB/GB]; (GB) *(US Only)*.

Inventors: KORTESUO, Pirjo; (FI).
 CALVO ALONSO, Ulla; (FI).
 INKI, Pirjo; (FI).
 JUKARAINEN, Harri; (FI).
 JUTILA, Ilkka; (FI).
 LEHTINEN, Juha; (FI).
 LUKKARI-LAX, Eeva; (FI).
 LYYTIKÄINEN, Heikki; (FI).
 MOEDE, Joachim; (FI).
 NIKANDER, Hannu; (FI).
 SALLINEN, Pirjo; (DE).
 TJÄDER, Taina; (FI).
 MacLEOD, Andrew; (GB).
 NOBLE, Michael; (GB).
 WHITAKER, David; (GB).

Agent: OY JALO ANT-WUORINEN AB; Iso Roobertinkatu 4-6 A FI-00120 Helsinki (FI) .

Priority Data: 20085277 02.04.2008 FI

Title: AN INTRAUTERINE SYSTEM

Abstract: The present invention relates to novel intrauterine systems and to methods for manufacturing these systems. An intrauterine system according to the invention comprises a reservoir and a continuous, closed and flexible frame.

27/10/2010

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

Home

IP Services

Patent Search

TZ, HC, ZM, ZW

Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

European Patent Office (EPO) (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)

African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publication Language:

English (EN)

Filing Language:

English (EN)

SISTEMA INTRAUTERINO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos
5 sistemas intrauterinos, a un método para fabricar estos
sistemas, y a un método para suministrar sustancias
terapéuticamente activas a mamíferos hembras.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los sistemas intrauterinos, conocidos comúnmente
como SIUs, se conocen desde hace tiempo y han sido
fabricados de diversas formas y tamaños, y de diversos
materiales. Los sistemas intrauterinos convencionales
consisten normalmente en un marco de plástico que tiene la
15 forma de la letra T o 7. Los sistemas intrauterinos que
contienen fármacos se han usado para administrar estos
fármacos localmente en el útero a una velocidad de
liberación controlada durante un período de tiempo
prolongado. Los dispositivos intrauterinos que liberan
20 cobre así como también los sistemas intrauterinos que
liberan hormonas han tenido una considerable aceptación
especialmente en la anticoncepción y el tratamiento
hormonal.

Los dispositivos intrauterinos se describen en
25 diversas patentes y solicitudes de patentes.

La U.S. 3,952,734 de van Os y col. se refiere a
un dispositivo intrauterino que comprende un tallo alargado
que tiene dos brazos flexibles, en voladizo, que se
extienden lateralmente a ambos lados del tallo. Debido a la
30 forma y a la flexibilidad, los brazos pueden doblarse

fácilmente durante el paso de inserción y desplegarse nuevamente en el útero para formar parte de una elipse, cuyo eje más largo coincide con el tallo. El tallo puede estar cubierto por lo menos parcialmente con una capa que evita el embarazo, capa que aumenta el efecto del dispositivo.

La GB 1,282,618 y la GB 1,405,763 de A. H. Robins CO, se refiere a dispositivos anticonceptivos intrauterinos no medicados que comprenden un marco y un elemento, tal como mallas, diafragmas, láminas perforadas o no perforadas, o una o más barras, unidas al marco a lo largo de partes de borde opuestos de la periferia interior del mismo, y brazos en voladizo o ramas distribuidos alrededor del anillo y que se extienden hacia afuera de la periferia exterior del mismo para enganchar la pared del útero y para impedir la expulsión del dispositivo.

La EP 0873751 de Takeda Chemical Industries divulga un DIU biodegradable en donde un agente activo es dispersado en un polímero biodegradable que está moldeado a una forma de anillo predeterminada. El mencionado DIU no comprende estructuras de depósito y marco separadas. Como tales sistemas son usualmente duros e inflexibles, la introducción de los anillos hechos de ese material en el cuerpo humano es muy difícil. Si la estructura tipo anillo del dispositivo se rompe durante el proceso de degradación, sería muy difícil retirar el dispositivo ya que estaría deformado, y sus partes rotas, duras, provocarían daño tisular.

La WO 2003/017971 de Leiras Oy divulga sistemas intrauterinos, intravaginales o intracervicales de

liberación de fármacos que comprenden una membrana y un núcleo para la liberación de por lo menos dos agentes activos. Los sistemas tienen preferentemente forma de T, 7, S, omega, anillo o C y no comprenden un marco continuo
5 cerrado que tiene un depósito unido al mismo.

La NL 8601570 de Futura Nova se refiere a un dispositivo intrauterino que comprende un tallo alargado que está combinado con un anillo de material polimérico. Se logra un efecto anticonceptivo que cubre el tallo con un
10 material anticonceptivo, preferentemente con metal y especialmente con cobre en forma de una espiral anular en el tallo. El dispositivo no comprende un depósito separado que consiste en una matriz de polímero o una capa de polímero capaz de controlar la liberación del material
15 anticonceptivo. Por lo tanto, la velocidad de liberación de tal material anticonceptivo no podría ser controlada sino que dependería de las características de solubilidad del anticonceptivo.

La GB 1,318,554 del Michael Reese Hospital &
20 Medical Center describe un dispositivo intrauterino que comprende por lo menos una cápsula que contiene un progestágeno contenido dentro de una pared parcialmente permeable pero no dispersado en una matriz de polímero. En una modalidad el dispositivo comprende tres tubos de
25 elastómero de silicona que contienen gestágeno y unidos por piezas de esquina de polietileno para formar un dispositivo generalmente triangular o con forma de anillo. Se dice que el dispositivo tiene suficiente rigidez para mantener su forma cuando es sometido a fuerzas exteriores, pero aún se
30 puede flexionar fácilmente como se requiera para la

inserción. Sin embargo, aunque los extremos de los tubos de silicona no necesitan ser aguzados, es probable que irriten la pared del útero, perjudicando la comodidad de su uso.

La GB 1,133,905 de Taylor se refiere a un
5 dispositivo anticonceptivo intrauterino mecánico que comprende un lazo cerrado de material flexible formado como dos patas de longitud sustancialmente igual que se intersectan en un extremo del ápice y una base que une los otros extremos de las patas, la intersección de las patas y
10 las uniones de las patas y la base son flexibles y forman articulaciones por lo que el dispositivo anticonceptivo puede ser plegado para su inserción en el útero.

La GB 1.116.916 de ORTHO PHARMA se refiere a un dispositivo anticonceptivo intrauterino hecho de un
15 material sintético flexible y en forma de un anillo o con una forma alargada, y que comprende una o más partes alargadas integrales y que se intersectan con el artículo alargado, formándose una red en el anillo o en la unión de las partes que se intersectan para facilitar el doblado.

20 Muchos de los dispositivos presentados en la bibliografía son voluminosos y/o rígidos y por lo tanto pueden causar efectos colaterales y una alta proporción de discontinuación. Las complicaciones indeseadas que han sido asociadas con el uso de estos dispositivos intrauterinos
25 son dolor y dificultades en la inserción y/o en la remoción del dispositivo, dolor abdominal, infección, sangrado irregular, efectos colaterales hormonales, perforación uterina, laceración cervical, aborto séptico, embarazo ectópico y expulsión de los SIUs.

30 El procedimiento de inserción puede ser incómodo

o doloroso y algunas veces causa calambres. Con los dispositivos que son colocados en el tubo de inserción antes del procedimiento de inserción, el dolor durante la inserción está relacionado comúnmente con el diámetro exterior del tubo de inserción, que depende del diseño y la flexibilidad del tubo y las dimensiones del dispositivo a ser insertado. Con los dispositivos en los cuales durante el procedimiento de inserción por lo menos parte del dispositivo se encuentra fuera del tubo de inserción, el dolor durante la inserción está relacionado con el diámetro exterior, el diseño y la flexibilidad del tubo de inserción, pero también con el tamaño, el diseño y la flexibilidad del dispositivo, especialmente de la parte del dispositivo que se encuentra fuera del tubo de inserción. El médico no experimentado también pueden tener dificultades con la inserción, pero esto se puede solucionar por lo menos en parte por medio de programas de entrenamiento.

El dolor después de la inserción se produce usualmente en forma de calambres uterinos, y está relacionado probablemente con la distensión uterina o irritación de la región ístmica causada por el dispositivo. El dolor o la incomodidad raramente se sienten después de las primeras semanas siguientes a la inserción.

Como la mayoría de los sistemas intrauterinos no son biodegradables, tendrán que ser retirados después del período de tratamiento, y en base en el dispositivo, la remoción también puede ser difícil y requerir un poco de fuerza. El dolor abdominal y la dismenorrea están relacionados probablemente con las

dimensiones horizontales del sistema de liberación.

Es bien conocido que el útero se contrae con una cierta frecuencia continuamente y las contracciones pueden empujar el dispositivo hacia abajo causando una expulsión parcial o completa. La contracción del útero presionará sobre el dispositivo insertado. La composición de fuerzas transversales deformará el dispositivo, y la composición de fuerzas longitudinales expulsarán el dispositivo. La proporción de expulsiones varía de menos de una a más de 7 por 100 mujeres en el primer año de uso y disminuye con la paridad y la edad. La expulsión es más común en mujeres más jóvenes que nunca han estado embarazadas o que nunca han tenido hijos, o en mujeres en las que se había insertado un DIU inmediatamente después del parto o de un aborto. La expulsión previa de un DIU, la juventud, la hipermenorrea, la nuliparidad y el sondeo del útero $\geq 9,0$ cm han sido asociados con una mayor proporción de desplazamientos del DIU. Se cree que la inserción correcta, con el DIU colocado hasta el fondo, reduce las posibilidades de expulsión. Aunque la expulsión no es en sí misma una complicación médica, es indeseada debido a que el SIU ya no puede proveer la protección contra el embarazo.

El sangrado uterino anormal después de la inserción de un dispositivo se produce usualmente como un sangrado intermenstrual o manchado. Es el resultado de los efectos mecánicos del dispositivo en el tejido uterino, y puede aumentar con dispositivos que tienen puntas o bordes aguzados o de un tamaño excesivamente grande. Una disparidad entre el tamaño y la forma de la cavidad uterina y el dispositivo así como también la colocación incorrecta

(no en el fondo) del dispositivo en el momento de la inserción han sido relacionados con aumento del sangrado uterino. Un sangrado anormal, en forma de menorragia, metrorragia, o ambos, es quizás el efecto colateral más común de los DIUs de cobre. Los DIUs de tamaño más pequeño usualmente causan menos pérdida de sangre menstrual que los más grandes. Después de un cierto período de tiempo este efecto colateral no se encuentra usualmente con los SIUs hormonales, que se pueden usar en realidad para el tratamiento de la menorragia, pero particularmente durante los primeros seis a siete ciclos después de la inserción se produce todavía un sangrado indeseado en aproximadamente el 15% de las mujeres que usan el dispositivo. El sangrado es una indicación médica para la remoción del dispositivo sólo si continúa durante más de 8 a 10 semanas o si es suficientemente grave como para causar anemia, pero el sangrado irregular es un trastorno inicial común entre las usuarias y frecuentemente es una razón para discontinuar el uso del sistema.

La perforación del útero es una condición seria que ocurre en aproximadamente 1 de cada 1000 mujeres durante la inserción y afecta al fondo uterino o al cuello. Las perforaciones pueden ser parciales, en las que sólo una parte del DIU perfora la pared del útero o el cuello, o completas cuando el dispositivo pasa a través del útero a la cavidad abdominal. También se ha informado la perforación del intestino y la obstrucción del intestino así como también la perforación de la vejiga urinaria e infertilidad debido a adherencias. Se cree que la mayoría de las perforaciones están asociadas con el procedimiento

de inserción, cuando el dispositivo propiamente dicho o la sonda o el tubo de inserción es empujado accidentalmente a través del miometrio. Los dispositivos deberían ser retirados de la cavidad abdominal porque podrían causar una
5 reacción inflamatoria y adherencias. Hay varias técnicas para determinar la presencia y la posición de los SIUs en el útero y para excluir la posibilidad de una perforación, por ejemplo, examinando los hilos del dispositivo o usando ultrasonido o examen fluoroscópico, histeroscopia o
10 radiografía abdominal. Si el SIU ha perforado parcialmente o completamente el útero o el cuello, el médico, al conocer la posición del SIU podrá planificar mejor una estrategia apropiada para la remoción del SIU. Es importante tener en cuenta que aún cuando se puedan ver los hilos a través de
15 la boca cervical puede haber ocurrido una perforación.

Se han propuesto y aplicado en la práctica un gran número de dispositivos intrauterinos diferentes. Los primeros DIUs que se usaron en general eran grandes y extendían el útero y causaban sangrado y dolor, acompañado
20 frecuentemente por infecciones. Se han realizado varios intentos para solucionar las desventajas relacionadas con los sistemas intrauterinos y se han diseñado dispositivos con modificaciones dirigidas a disminuir el dolor y el sangrado, para hacer más fácil la inserción y la remoción,
25 para limitar el riesgo de expulsión y especialmente para minimizar el riesgo de perforación.

Una propuesta básica ha sido diseñar y fabricar un gran número de dispositivos intrauterinos sólidos de diversos tamaños y diferentes configuraciones para usar en
30 todos los tipos de cavidades uterinas. Es difícil diseñar

efectivamente una forma de un dispositivo que sería satisfactorio para un amplio rango de usuarias. Además, se ha hallado que variar el tamaño del dispositivo es inadecuado debido a la falta de técnicas confiables para
5 determinar el tamaño de la cavidad uterina. Esto daría por resultado en muchos casos la elección equivocada del dispositivo para la inserción en la cavidad uterina.

En un intento de minimizar el problema de la expulsión, se ha desarrollado una tecnología de
10 implantación en forma de dispositivos intrauterinos sin marco. Se dice que los DIUs sin marco son flexibles y adaptables a las cavidades uterinas de todos los tamaños y formas. Sin embargo, como estos dispositivos son insertados y anclados en el miometrio del fondo uterino, es difícil
15 evitar el dolor relacionado con la remoción.

Se han realizado esfuerzos para resolver algunos de los temas relacionados con los marcos en forma de T usando material más flexible para el marco y especialmente para los brazos horizontales del marco, modificando el
20 ángulo entre los brazos y el tallo vertical, modificando las puntas de los brazos y disminuyendo el tamaño de todo el cuerpo en forma de T, especialmente el diámetro del brazo vertical para permitir un tubo de inserción más delgado.

25 Se ha hallado que el funcionamiento de un sistema intrauterino es determinado en gran parte por la interacción de los parámetros geométricos del útero y el dispositivo. La cavidad uterina posee una sola dimensión axial y dimensiones transversales y anteroposteriores
30 variables. Los cambios cíclicos en la forma y el tamaño

uterinos ocurren normalmente en las mujeres durante las diferentes fases del ciclo menstrual. Se ha determinado que un tamaño más grande de un DIU aumenta el riesgo de expulsión y efectos colaterales. Las anomalías en la geometría uterina como resultado de lesiones que ocupan espacio congénitas o adquiridas reducen el espacio uterino disponible para los DIUs y aumenta además la probabilidad de la expulsión del DIU y otras complicaciones clínicas.

Los mecanismos de anclaje, penetrantes, del cuerpo de un DIU pueden causar contracciones más frecuentes y más fuertes, sangrado, destrucción de la mucosa, posible ascensión de gérmenes patógenos y cambio del sistema inmunológico local. Los dispositivos pueden inducir contracciones, si una parte de los mismos irrita el tejido de los ángulos de las trompas de Falopio o las uniones útero-tubarias (complejos nerviosos). Las puntas aguzadas de brazos verticales o transversales muy delgados o relativamente rígidos de dispositivos en forma de T han causado perforaciones uterinas transversales y cervicales retrógradas (Hasson, BJOG, 89 (s4), 1-10, 1982).

En base al conocimiento actual, las dimensiones, características de diseño y propiedades del material son importantes para un sistema intrauterino ideal, pero el sistema debería ser colocado también en una posición apropiada para lograr una eficacia anticonceptiva óptima. En el caso de dispositivos en forma de T es esencial un diámetro pequeño del brazo vertical para lograr un tubo de inserción delgado y los brazos horizontales deberían ser tan lisos y flexibles como sea posible.

Además, un sistema intrauterino ideal debería ser

capaz de adaptarse funcionalmente a las variaciones
cíclicas de la cavidad uterina. Se espera que los
dispositivos que están diseñados para adecuarse al tamaño
de la cavidad endometrial tengan un mejor resultado de
5 funcionamiento que los insertados al azar, causando menor
irritación y menos efectos colaterales (Kurz,
Contraception. 1984 Jun.; 29(6):495-510) y produciendo
menor traumatismo endometrial y en consecuencia menor
sangrado (Randic, Contracept. Deliv. Syst. 1980; 1(2):87-
10 94). La forma del DIU debería tener superficies romas y
curvas suaves, y estar libre de bordes aguzados que pueden
causar lesiones uterinas. La rigidez axial y la
flexibilidad transversal del dispositivo parecen mejorar
las propiedades de cumplimiento (Hasson, BJOG, 89 (s4), 1-
15 10, 1982).

A pesar del trabajo de desarrollo realizado,
muchos sistemas intrauterinos aún tienen desventajas. Para
solucionar los temas relacionados con diversos efectos
colaterales descritos anteriormente y para mejorar el
20 cumplimiento de las pacientes, se han introducido nuevos
tipos de sistemas intrauterinos. Los sistemas intrauterinos
de acuerdo con la presente invención pueden ser insertados
fácilmente en la posición óptima estable en el útero y son
cómodos de usar. Son flexibles y tienen una forma lisa para
25 minimizar el riesgo de perforación, pero con una baja
posibilidad de expulsiones, y no tienen elementos o
características estructurales que puedan causar dolor.

La invención se ilustra adicionalmente por medio
de los siguientes ejemplos, que describen diversas
30 construcciones del sistema intrauterino de acuerdo con la

invención.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra un sistema intrauterino (Figura 1a) y el marco correspondiente (Figura 1b). El marco tiene un marco de forma triangular (1) con esquinas redondeadas. El depósito (2) está montado en el eje (5) unido a la parte inferior y a la parte superior del marco.

La Figura 2 ilustra un sistema intrauterino (Figura 2a) y el marco correspondiente (Figura 2b). El marco (1) es un triángulo con esquinas redondeadas y con una sección transversal plana. El depósito rectangular plano (2) está unido a la parte superior del marco usando un broche de polímero o metal (6) y una extensión (4) del marco.

La Figura 3 ilustra un sistema intrauterino que tiene un marco (1) con una forma triangular cóncava y esquinas redondeadas. El depósito (2) está colocado dentro del marco en el vértice inferior y ambos son introducidos en una copa de metal o polímero (8). Los hilos (3) se pasan a través del agujero en el fondo de la copa y se anudan tan cerca del marco como sea posible. La Figura 3b ilustra el marco.

La Figura 4 ilustra otros ejemplos de diferentes marcos y depósitos para los sistemas intrauterinos de acuerdo con la invención.

La Figura 5 ilustra un sistema intrauterino en donde los extremos de un marco abierto o mitades del marco (1') se usan para unir el depósito (2) al marco. Los hilos (3) para la remoción del sistema están unidos o bien al extremo inferior del marco o insertados a través del

depósito y unidos al extremo superior del depósito o del marco.

La Figura 6 ilustra una vista frontal y lateral de un sistema intrauterino de forma triangular que
5 tiene un marco con sección transversal redonda (Figura 6a) y una sección transversal plana (Figura 6b).

La Figura 7 ilustra una vista frontal de marcos pentagonales (Figura 7a y 7b) y una vista lateral de los mismos marcos (Figura 7c) que muestra un adelgazamiento
10 local en la parte inferior del marco. Ambos marcos tienen un eje (5) unido a la parte inferior del marco y un elemento de bloqueo (5') en la parte superior del eje para retener el depósito y evitar que se desplace. El marco 7a tiene indentaciones (4') y el marco 7b una extensión (4) en
15 la parte superior del marco.

La Figura 8 ilustra un marco de forma triangular (1, Figuras 8a y 8b) que comprende un elemento de soporte de metal o polímero dentro del marco (5). Los extremos del elemento de soporte están doblados para formar
20 un par de extensiones tipo varilla o ejes sobre los cuales está montado el depósito (2).

Las Figuras 9 y 10 ilustran otros ejemplos de diferentes métodos para unir los depósitos al marco usando un inserto, manguito, elemento de soporte, tapón, armella, broches especiales, conectores, adaptadores,
25 elemento tipo gancho de ropa o abrazaderas o similar, de metal o polímero.

OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es un nuevo
30 concepto de un sistema intrauterino (SIU) para una

inserción durante un tiempo relativamente prolongado en una cavidad uterina, y métodos para fabricar este tipo de sistemas intrauterinos. Los SIUs de acuerdo con la invención comprenden un marco y un depósito unido al marco, 5 en donde el marco forma un sistema continuo, cerrado y flexible de forma poligonal, preferentemente triangular o pentagonal, y en donde por lo menos un extremo del depósito está unido a la superficie interior del marco y el depósito comprende por lo menos una sustancia terapéuticamente 10 activa. El depósito unido al marco da la suficiente rigidez al sistema, especialmente durante el paso de inserción. El marco y el depósito comprenden esencialmente una composición igual o diferente.

Otro objeto de la presente invención es proveer 15 un sistema intrauterino, que sea fácil de insertar y retirar sin causar dolor, que sea fácil y cómodo de usar y que tenga una forma y un tamaño que se adapten al tamaño de la cavidad endometrial, minimizando o eliminando así la posibilidad de expulsión y evitando efectos colaterales, 20 por ejemplo, tales como los causados por la irritación del endometrio.

Un objeto adicional de la invención es un sistema intrauterino, que tenga un diseño seguro y optimizado para evitar las perforaciones o penetraciones de la pared 25 uterina.

Otro objeto de la invención es un método conveniente y confiable para suministrar sustancias terapéuticamente activas a un mamífero hembra. El método comprende los pasos de preparar un sistema intrauterino que 30 tenga un marco continuo, cerrado y flexible de forma

poligonal y un depósito unido al marco, en donde el depósito comprende por lo menos un núcleo que comprende una composición de polímero y una sustancia terapéuticamente activa mezclada en el mismo, colocar y mantener el sistema intrauterino en el útero del mamífero hembra a ser tratado, y mantenerlo allí durante un período de tiempo prolongado, o por lo menos durante un tiempo suficiente para suministrar una cantidad efectiva de la sustancia al mamífero hembra.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las ventajas de la invención se obtienen mediante el sistema intrauterino como se describió anteriormente. El sistema comprende un marco y un depósito unido al marco, en donde el marco forma un sistema continuo, cerrado y flexible de forma poligonal y en donde por lo menos un extremo del depósito está unido a la superficie interior del marco y el depósito comprende por lo menos una sustancia terapéuticamente activa. El depósito brinda la suficiente rigidez al sistema intrauterino durante el procedimiento de inserción y durante el uso. El marco es preferentemente triangular o pentagonal. El marco y el depósito comprenden esencialmente una composición de polímero igual o diferente. El sistema intrauterino tiene un diseño sencillo y puede ser preparado mediante un procedimiento de fabricación económicamente atractivo.

De acuerdo con una modalidad, la invención provee un sistema intrauterino mejorado que es fácil de insertar y retirar y que es seguro y cómodo de usar. La forma y el tamaño del sistema están diseñados para adaptarse al tamaño de la cavidad endometrial y para evitar la irritación del

endometrio, la que produce usualmente varios efectos colaterales y la discontinuación del sistema.

De acuerdo con otra modalidad de la invención, el sistema tiene un diseño optimizado y una forma lisa para
5 evitar las perforaciones o penetraciones de la pared uterina.

El marco del sistema de liberación comprende una composición de polímero y tiene una forma y un tamaño diseñados y adaptados para su colocación en la cavidad
10 endometrial. El marco tiene una forma curva, continua, que difiere de un círculo completo por ser esencialmente poligonal, preferentemente pentagonal o triangular. Las esquinas de los marcos poligonales son de preferencia levemente redondeadas. El marco puede ser recubierto por
15 una capa de polímero, una película o una membrana, el marco y la capa de polímero comprenden una composición de polímero igual o diferente.

El marco es flexible y elástico. Flexible se refiere a la capacidad del marco de doblarse fácilmente y
20 resistir al esfuerzo y la deformación sin dañarse o romperse. El esfuerzo es la fuerza aplicada por área unitaria de una sección transversal que causa la deformación. La deformación es el alargamiento o aumento de la longitud con relación a la longitud original. Por
25 ejemplo, el marco de la presente invención puede ser deformado o flexionado fácilmente, por ejemplo, al aplicar presión desde lados externos opuestos del marco. Después de aliviar la presión, el marco volverá a su forma original. La flexibilidad es particularmente importante y útil para
30 aumentar la comodidad de la paciente mientras se inserta,

se usa o se retira el sistema intrauterino.

La sección transversal del marco pueden tener casi cualquier forma lisa, y puede ser, por ejemplo, circular, semicircular, rectangular, ovalada, plana, 5 elíptica, en forma de estrella, angular, poligonal y similar. La sección transversal también puede variar a lo largo de la longitud del marco presenta adelgazamientos localizados, por ejemplo, en las esquinas de los marcos poligonales, tales como triangulares o pentagonales, para 10 ajustar o reducir adicionalmente la rigidez del marco. La forma y la sección transversal óptimas del marco harán que el sistema busque el fondo. El término "que busca el fondo" significa que en lugar de causar la expulsión del sistema o cambiar la posición del sistema, las fuerzas causadas por 15 el útero o las contracciones uterinas a lo sumo empujarán sólo levemente el sistema hacia arriba, equilibrándose la tensión principal por el movimiento o la vibración del marco flexible.

El marco puede comprender un elemento de soporte, 20 por ejemplo, en forma de un núcleo, fibra o alambre, para reforzar el marco y/o para dar flexibilidad adicional al marco. El elemento de soporte puede ser fabricado de cualquier material que sea inerte y biológicamente compatible, siempre que posea suficiente resistencia y 25 elasticidad y permanezca inalterado durante un período de tiempo suficiente en las condiciones que prevalecen en el útero. Los materiales biomédicos estables adecuados para uso humano son bien conocidos en el arte e incluyen, pero no están limitados a, metales biocompatibles, compuestos de 30 polímeros, cauchos reforzados, elastómeros termoplásticos

flexibles, tales como etil vinil acetato (EVA), polímeros termoplásticos, tales como copolímeros de estireno, por ejemplo, copolímero de estireno-isobutileno-estireno (SIBS) y copolímero de estireno-butadieno-estireno (SBS),
5 poliuretanos, elastómeros de uretano termoplásticos, elastómeros de silicona y poliuretano termoplásticos, poliolefinas termoplásticas, poliamidas, politetrafluoroetileno y polietilenos. Los polímeros biodegradables se pueden usar para elementos de soportes
10 contemporáneos.

El marco también puede comprender elementos para unirlo a un dispositivo de inserción, por ejemplo, una saliente, una protuberancia, una muesca o una indentación.

El depósito comprende por lo menos un núcleo, que
15 puede estar envuelto por una o más capas de polímeros, ya sea una membrana o una película. La longitud del depósito es preferentemente más grande que el diámetro o el ancho o la altura. Los extremos del depósito pueden ser abiertos o pueden ser sellados mediante el uso, por ejemplo, un
20 adhesivo o la composición de polímero de la membrana.

De acuerdo con una modalidad de la invención, el depósito comprende un núcleo envuelto por una capa de polímero, ya sea una membrana o una película, que comprende el núcleo y la capa de polímero esencialmente una
25 composición de polímero igual o diferente.

De acuerdo con otra modalidad de la invención, el depósito comprende dos o más núcleos, cada uno envuelto por una capa de polímero, ya sea una membrana o una película, que comprende los núcleos y capas de
30 polímero preferentemente una composición de polímero igual

o diferente.

De acuerdo con otra modalidad adicional de la invención, por lo menos uno de los núcleos del depósito comprende uno o más agentes terapéuticamente activos a ser
5 liberados en el útero.

El depósito puede tener varios tamaños y formas. Preferentemente el depósito es un elemento alargado tipo varilla que tiene, por ejemplo, una sección transversal circular, redonda, ovalada, plana, elíptica,
10 rectangular, angular, poligonal o en forma de estrella, y similar. El depósito plano tiene una sección transversal rectangular o esencialmente elíptica. Las esquinas o bordes del depósito con sección transversal rectangular, angular, poligonal o en forma de estrella son de preferencia
15 levemente redondeadas para evitar cualquier punto de contacto aguzado que pueda irritar al útero o reducir la comodidad durante el uso. Al elegir la forma plana, el diámetro exterior del depósito y por lo tanto las dimensiones del tubo de inserción y/o el sistema
20 intrauterino propiamente dicho pueden ser reducidas. Los depósitos con sección transversal no simétrica, por ejemplo, depósitos planos y rectangulares, pueden estar en el plano del marco o perpendiculares a ese plano.

De acuerdo con la modalidad en la cual el
25 depósito comprende dos o más núcleos, los núcleos pueden ser colocados adyacentes entre sí, lado a lado, uno sobre el otro o uno dentro del otro. La longitud y el diámetro de los núcleos pueden ser iguales o diferentes. Los núcleos pueden ser separados uno de otro por una membrana de
30 separación o por un núcleo de placebo inerte. Uno o más de

los núcleos también puede ser una varilla, un alambre o un hilo que consiste en un metal biocompatible inerte o de polímero, cuyo propósito es dar rigidez y durabilidad adicionales al depósito, y/o para servir para anclar o unir
5 el depósito sobre el marco. Naturalmente es posible cualquier combinación de estructura y se encuentra dentro del alcance de la invención.

La capa de polímero, una membrana o una película, puede cubrir completamente al marco, al elemento de soporte
10 o al núcleo, o cubrir sólo una parte de los mismos, por lo que el grado de extensión puede variar en base en una cantidad de factores, tales como, por ejemplo, la elección de los materiales. El espesor de la capa de polímero depende, por ejemplo, de los materiales usados, así como
15 también del uso previsto del sistema intrauterino. La membrana o película puede consistir en más de una capa en cuyo caso cada capa tiene un cierto espesor, y el espesor de las capas puede ser igual o diferente.

El sistema intrauterino puede comprender un
20 agregado de hilos, es decir, uno o más hilos o cordones que se pueden usar para retirar o ubicar el sistema, o para detectar la presencia del sistema, si se sospecha que ha habido una expulsión. Los hilos pueden estar unidos al marco de diversas maneras, por ejemplo, dependiendo de si
25 el depósito está unido a la parte superior o a la parte inferior del marco. Cuando el depósito está unido a la parte superior del marco, los hilos están unidos, por ejemplo, a la parte inferior del marco, a la parte inferior del depósito o a ambos. Alternativamente, los hilos pueden
30 pasar a través del depósito a la parte superior del marco.

Cuando el depósito está unido a la parte inferior del marco, los hilos están unidos, por ejemplo, a la parte inferior del marco o los hilos pueden pasar a través del depósito a su extremo superior. En caso de que el depósito
5 comprenda uno o más núcleos en forma de un hilo, estos hilos también se pueden usar como cordones para detectar o retirar el sistema intrauterino después del uso o cuando sea necesario.

El sistema intrauterino de acuerdo con la
10 invención, ya sea el marco o el depósito, o ambos, puede comprender además por lo menos un elemento aumentador de imágenes para facilitar la detección del dispositivo sin una intrusión física en el área del cuerpo en donde se ha insertado el dispositivo. El elemento puede ser, por
15 ejemplo, un agente de contraste de rayos X, un agente ferromagnético o un agente para la toma de imágenes fluoroscópica o por ultrasonido del sistema.

El elemento mejorador de imágenes es preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste
20 en:

a) un recubrimiento de metal inerte en por lo menos una parte del cuerpo del sistema intrauterino;

b) insertos, broches, anillos o manguitos de metal inerte colocados en forma fija en el cuerpo del
25 sistema intrauterino;

c) partículas o polvo ferromagnético o metálico o sales de metales alcalinos o metales adecuados mezcladas durante el paso de mezclado en las materias primas del marco, la matriz del núcleo o la membrana del sistema
30 intrauterino, y

d) una copa, conector, adaptador, abrazadera, manguito, eje o soporte metálico fijado en una posición adecuada en el marco, que también se puede usar para anclar o unir el depósito sobre el marco.

5 El metal es seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en metales inertes, tales como plata, oro, titanio, tungsteno, bario, bismuto, platino, tantalio y paladio. Los metales preferidos son plata, oro, titanio y platino, los que se conoce que son compatibles (es decir,
10 físicamente inertes) con el cuerpo humano. Sin embargo, también se puede usar cobre.

Típicamente el espesor del recubrimiento de metal puede variar desde entre aprox. 0.1 nm y aprox. 500 nm, preferentemente entre aprox. 1 nm y aprox. 50 nm.
15 Sin embargo, incluso son posibles recubrimientos de aprox. 0.1 mm.

Los broches, anillos, manguitos o similares, metálicos, pueden no ser incorporados o ser por lo menos parcialmente incorporados en el cuerpo de un SIU. La
20 incorporación parcial de las partes metálicas suaviza la superficie del SIU sin perjudicar la visibilidad sonográfica en comparación con las contrapartes no incorporadas. En el caso de los anillos es ventajoso usar anillos dobles para aumentar la ecogenicidad. En el caso de
25 los broches y los manguitos, cuando más ancho es el broche o el manguito, mejor es la visibilidad.

Si se mezclan polvo, partículas o sales metálicas con las materias primas del cuerpo, la matriz del núcleo o la membrana de un SIU durante el paso de mezclado, la
30 cantidad de polvo metálico es típicamente de aprox. 0,1 a

aprox. 25% en peso, preferentemente de aprox. 1 a aprox. 10% en peso de las materias primas.

El sistema intrauterino de acuerdo con la invención ha sido diseñado para una inserción de
5 relativamente largo plazo en una cavidad uterina. Sin embargo, una inserción de largo plazo puede variar mucho, por ejemplo, desde un par de semanas hasta varios años, típicamente, el período de tiempo es de uno a diez años, preferentemente de 1 a 5 años.

10 La composición de polímeros del marco, el núcleo, la membrana y la posible membrana de separación o el compartimiento placebo inerte, puede ser igual o diferente y puede ser de un solo polímero o de una composición de polímeros, o puede estar formada por polímeros que se
15 mezclan entre sí. En principio se puede usar cualquier polímero, ya sea biodegradable o no biodegradable, siempre que sea biocompatible. Además, el sistema intrauterino debería retener la integridad estructural durante la duración del período de uso previsto.

20 Los materiales adecuados son materiales naturales o sintéticos, preferentemente materiales que sean biológicamente compatibles con los fluidos corporales y los tejidos uterinos, y esencialmente insolubles en los fluidos corporales con los cuales entra en contacto el dispositivo.
25 El uso de materiales que se disuelven rápidamente o materiales altamente solubles en fluidos corporales naturales debe evitarse ya que el sistema está dirigido a permanecer en el lugar durante períodos de tiempo prolongados.

30 El material de polímeros usado tiene que ser

flexible pero tener un grado relativamente alto de rigidez. El espesor de la sección transversal tiene que ser suficientemente alto para proveer la flexibilidad deseada durante el uso, y esto depende del material usado. Sin embargo, la rigidez y el espesor no tienen que ser tan altos como para evitar que el núcleo o el marco se doblen en un ángulo sustancial durante el uso. Además, es importante que los materiales tengan una elasticidad relativamente alta y características que permitan que el dispositivo se deforme y luego vuelva nuevamente a su configuración original después de la liberación de la fuerza deformante.

Ejemplos de materiales adecuados para el marco y el depósito incluyen, pero no están limitados a, polisiloxanos (ejemplos típicos de los mismos se encuentran disponibles, por ej., de Dow Corning y Nusil), poli(dimetil siloxano) (PDMS), copolímeros de dimetilsiloxanos, metilvinilsiloxanos, poliolefinas tales como polietileno (disponible, por ejemplo, de Basell y Exxon), polipropileno y polibutilenos; copolímeros de poliolefinas, por ej., copolímeros etilénicos tales como copolímeros de etileno y vinil acetato (EVA), copolímeros de etilenoácido metacrílico y copolímeros de etileno-ácido acrílico, copolímeros de etileno/propileno, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de etileno/etil acrilato, poliuretanos termoplásticos y elastómeros de poliuretanos termoplásticos (disponibles, por ejemplo, de Bayer Material Science y Lubrizol) incluyendo copolímeros de poliuretano, por ejemplo, tales como copolímeros de bloques y aleatorios que están basados en poliéter, basados en poliéster,

basados en policarbonato, basados en alifáticos, basados en aromáticos y mezclas de los mismos, ejemplos de los mismos disponibles comercialmente incluyen Carbothane®, Tecoflex®, Tecothane®, Tecophilic®, Tecoplast®, Pellethane®, Chronothane® y Chronoflex®); elastómeros de silicona y poliuretano termoplásticos (disponibles, por ejemplo, de Aortech International), policarbonatos; poliuretano-poliureas, poliisocianuratos, poliuretano-poliisocianuratos, poliamida-poliuretanos, polibutadieno, poliisopreno, poli(metacrilato), polimetil metacrilato, polímeros vinil aromáticos tales como poliestireno; copolímeros vinil aromáticos tales como copolímeros de olefinas y estireno o alfa-metil estireno, por ejemplo, copolímeros de butadieno-estireno y copolímeros de poliisobutileno con poliestireno o polimetilestireno, por ejemplo, copolímero de estirenoisobutilenoestireno (SIBS) y copolímero de estireno-butadieno-estireno (SBS) y copolímeros de tribloques de poliestireno-poliisobutileno-poliestireno, poli(hidroxietilmetacrilato) (pHEMA), poliacetales; cloropolímeros tales como cloruro de polivinilo (PVC); fluoropolímeros tales como politetrafluoroetileno (PTFE); poliésteres tales como tereftalato de polietileno (PET); poliéster-éteres; poliamidas tales como nylon 6 y nylon 6,6; éteres de poliamida tales como amidas de bloques de poliéter (PEBA) que comprenden bloques de nylon, acetato de polivinilo, poliacrilonitrilos, polietilenglicoles, polimetilpenteno, polihidroxi alcanos, por ejemplo, tales como poli(hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(ácidos lácticos),

poli(ácidos glicólicos), poli(glicólido), poli(L-láctido),
poli(láctido-co-glicólido), poli(ácido glicólico-co-
trimetileno carbonato), polianhídridos, poliortoésteres,
poliéteres, bloques de poliéter, por ejemplo, poli(óxido de
5 etileno), poli(óxido de trimetileno), poli(óxido de
propileno) o bloques de poli(óxido de tetrametileno), un
ejemplo específico de los cuales es un copolímero de
bloques de poli(óxido de tetrametileno)- -poliamida-12
(disponible de Elf Atochem como PEBAX), polioctenámeros
10 tales como Vestenamer®, una mezcla de polioctenámeros
cíclicos y lineales (disponible de Degussa Corp.),
poli(caprolactona), poli(trimetileno carbonato), amida de
poliéster, co-poli(éter-ésteres) (por ej., PEO/PLA),
polifosfazenos, biomoléculas (tales como fibrina,
15 fibrinógeno, celulosa, almidón y colágeno), polímeros
hidrófilos tales como los hidrogeles hidrófilos, alcohol
polivinílico reticulado, caucho de neopreno, caucho
butílico, organopolisiloxanos terminados en hidroxilo del
tipo de vulcanización a temperatura ambiente que se
20 endurecen a elastómeros a temperatura ambiente después de
la adición de agentes reticulantes en presencia de
catalizadores de curado, composiciones de
dimetilpolisiloxano de uno o dos componentes curados por
hidrosililación a temperatura ambiente o bajo temperaturas
25 elevadas, así como también mezclas de los mismos. Una
composición de polímero preferida comprende elastómero
basado en siloxano, poliuretano termoplástico, elastómero
de poliuretano termoplástico, EVA, elastómero de silicona y
poliuretano termoplástico o una mezcla de por lo menos dos
30 de los mismos.

Otros materiales naturales o sintéticos ilustrativos adicionales incluyen materiales tales como poli(butilmetacrilato), nylon plastificado, nylon blando plastificado, poli(etileno tereftalato) plastificado, 5 caucho natural, poli(isobutileno), poli(cloruro de vinilideno), poli(vinilpirrolidona) reticulada, poli(trifluorocloroetileno), mezclas de poli(etileno) y copolímero de etileno y vinil acetato, copolímeros de cloruro de vinilideno acrilonitrilo, cloruro de vinilo 10 fumarato de dietilo, cauchos de silicona, copolímeros de silicona carbonato; poli(arilenos), poli(carbonatos), copolímero de etileno-alcohol vinílico, goma natural, polialquilcianoacrilato, polímero de carboxivinilo y colágeno.

15 Materiales preferidos, especialmente para preparar el depósito, el núcleo y la membrana, son composiciones de silicona que forman elastómeros que se reticulan, por ejemplo, después de calentamiento, sin producción de subproductos volátiles. La ausencia de 20 subproductos volátiles simplifica el procedimiento de fabricación lo que permite una fabricación más segura de los dispositivos con respecto a su forma y tamaño. Debido a la posibilidad de formular composiciones que se reticulan a temperaturas más bajas, las composiciones que más se 25 prefieren son aquellas composiciones de silicona que se reticulan a través de la reacción de grupos de vinilo insaturados.

Son especialmente ventajosas aquellas composiciones que comprenden uno o más organopolisiloxanos 30 que tienen por molécula por lo menos dos grupos unidos por

silicona que tienen insaturación alifática, un compuesto reticulante de organosilicio que tiene por lo menos dos átomos de hidrógeno unidos al silicio y un catalizador, por ej., un complejo o compuesto de platino que promueve la
5 reacción entre grupos insaturados y grupos de hidrógeno unidos al silicio. El complejo o compuesto que contiene platino es, por ejemplo, ácido cloroplatínico, acetilacetato de platino, un complejo de platino con compuestos insaturados tales como etileno, propileno,
10 organovinilsiloxanos y estireno, metildiplatino y $Pt(CN)_3$. La composición puede incluir un inhibidor de catalizador, por ejemplo un compuesto alquínico, por ejemplo, un alcohol secundario o terciario acetilénicamente insaturado tal como etinil ciclohexanol. Los grupos alifáticamente insaturados
15 son preferentemente terminalmente insaturados.

Bajo el término "elastómero basado en siloxano" debe entenderse que comprende elastómeros hechos de poli- (siloxanos disustituidos) en donde los sustituyentes son principalmente alquilo inferior, preferentemente grupos
20 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o grupos fenilo, en donde el alquilo o fenilo puede ser sustituido o no sustituido. Un polímero ampliamente usado y preferido de este tipo es poli(dimetilsiloxano) (PDMS).

La composición de elastómeros también puede ser
25 seleccionada entre el grupo que consiste de:

- una composición de elastómero que comprende poli(dimetilsiloxano) (PDMS),
- una composición de elastómeros que comprende un elastómero basado en siloxano que comprende grupos 3,3,3-
30 trifluoropropilo unidos a los átomos de silicio de las

unidades de siloxano,

- una composición de elastómeros que comprende grupos poli(óxido de alquileo), los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes como injertos terminados en alcoxí o bloques unidos a las unidades de polisiloxano por enlaces de silicio-carbono o como una mezcla de estas formas, y
- una combinación de por lo menos dos de los mismos.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, en el elastómero basado en siloxano, de 1 a aproximadamente 50% de los sustituyentes unidos a los átomos de silicio de las unidades de siloxano son grupos 3,3,3-trifluoropropilo. El porcentaje de los sustituyentes que son grupos 3,3,3-trifluoropropilo puede ser, por ejemplo, 5-40%, 10-35%, 1-29% o 15-49.5%. Un polímero de este tipo, en el cual aproximadamente 50% de los sustituyentes metilo en los átomos de silicio son reemplazados por grupos 3,3,3-trifluoropropilo, se encuentra comercialmente disponible. El término "aproximadamente 50%" significa que el grado de sustitución de 3,3,3-trifluoropropilo es de hecho un poco menor de 50%, porque el polímero tiene que contener una cierta cantidad (aprox. 0.15% de los sustituyentes) de grupos reticulables tales como los grupos vinilo o terminados en vinilo.

De acuerdo con otra modalidad preferida de la invención, el elastómero basado en siloxano comprende grupos de poli(óxido de alquileo) de modo que los grupos de poli(óxido de alquileo) están presentes en el elastómero o bien como injertos terminados en alcoxí de unidades polisiloxano o como bloques, los injertos o

bloques están unidos a las unidades de polisiloxano por enlaces de silicio-carbono. Preferentemente los grupos de poli(óxido de alquileo) mencionados anteriormente son grupos de poli(óxido de etileno) (PEO). En la composición de polímeros de la membrana o del núcleo la proporción del polisiloxano que comprende los grupos de poli(óxido de alquileo), por ejemplo, polidimetilsiloxano que comprende grupos de poli(óxido de etileno) como injertos terminados en alcoxi o como bloques que están unidos a las unidades de polisiloxano por enlaces de silicio-carbono (copolímero de PEO-b-PDMS) puede variar de cero a 80% de la cantidad total de polímeros, pero puede ser naturalmente mayor.

La integridad estructural del material puede ser aumentada por la adición de un material en partículas tal como sílice o tierra de diatomeas. Los elastómeros también se pueden mezclar con otros aditivos para ajustar las propiedades hidrófilas o hidrófobas de los elastómeros al considerar que todos los aditivos tienen que ser biocompatibles e inofensivos para el paciente. El núcleo o la membrana también puede comprender material adicional para ajustar adicionalmente la proporción de liberación de una o varias sustancias terapéuticas, por ejemplo, agentes formadores de complejos tales como derivados de ciclodextrina para ajustar la explosión inicial de la sustancia al nivel aceptado o deseado o un éster de ácidos grasos, preferentemente uno que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. Las sustancias auxiliares, por ejemplo, tales como tensioactivos, agentes antiespumantes, solubilizantes o retardadores de absorción, o una mezcla de cualesquiera dos o más de tales sustancias, también se pueden agregar

para impartir las propiedades físicas deseadas al cuerpo del sistema de liberación. Además, la matriz del polímero puede comprender otro material, que se puede usar, por ejemplo, para identificación o detección del sistema
5 intrauterino, tal como partículas metálicas o magnéticas o un medio de contraste de rayos X como sulfato de bario.

Naturalmente, cualquier diseño adecuado del sistema de liberación o cualquier combinación de estructura es posible y se encuentra dentro del alcance de la
10 invención.

Se ha encontrado que las fuerzas de inserción de los dispositivos intrauterinos (DIUs) y los sistemas intrauterinos (SIUs) dependen del material y las dimensiones del dispositivo, las características del diseño
15 tales como el contorno del borde de guía, y del diseño del elemento de inserción, las dimensiones y las propiedades del material. Se ha observado que las fuerzas causadas por el procedimiento de remoción del dispositivo dependen de las dimensiones, la flexibilidad y el diseño de los SIUs.

20 Las fuerzas arriba mencionadas pueden convertirse en dolor durante la inserción y la remoción así como también comodidad de uso durante el uso del sistema. Además, se cree también que las dimensiones y el material de los SIUs afectan a la comodidad de uso de los SIUs cuando
25 se colocan en el útero. Adicionalmente, un tamaño demasiado grande de un DIU con relación a la cavidad uterina está asociado con mayor riesgo de complicaciones, tales como expulsión del DIU o mayor sangrado.

Pruebas preliminares realizadas con los sistemas
30 intrauterinos de la presente invención confirmaron que los

modelos de entrenamiento relativamente simples existentes para la anatomía pélvica proporcionaron un realismo insuficiente y que no existían modelos transparentes adecuados para la anatomía reproductiva femenina. Por lo tanto, para probar las propiedades de los sistemas intrauterinos y para proveer una base científica para evaluar y desarrollar la construcción y el diseño óptimos de estos sistemas para lograr la máxima comodidad de uso y una colocación apropiados del sistema en el útero, se desarrollaron modelos virtuales asistidos por computadora y modelos de prueba de laboratorio funcionales relevantes.

El modelo con anatomía pélvica femenina típica, incluyendo características materiales que dan una sensación táctil similar a la de la situación in vivo, fue diseñado y fabricado al moldear las partes interiores usando polímeros apropiados para dar una sensación lo más realista posible. Se usaron elementos de cuello y útero intercambiables que tenían diferentes tamaños y formas, así como también una variedad de posiciones (anteversión, retroversión) para ajustar e intercambiar la anatomía y para permitir la simulación del rango completo de la anatomía pélvica femenina. También la flexión, es decir, la región de articulación entre el cuello uterino y el cuerpo uterino, podía ser ajustada para permitir la comparación de las fuerzas de inserción y remoción que representan el dolor durante estos procedimientos, respectivamente.

Con los modelos de prueba, se pudieron simular las características anatómicas típicas que impactan en las características críticas del dispositivo en términos de las fuerzas de inserción y remoción así como también las

fuerzas ejercidas al ser colocadas in situ en el útero. Los modelos de prueba también hicieron posible permitir modificaciones para simular situaciones anatómicas extremas y comparar las propiedades y el comportamiento de estos sistemas con los dispositivos intrauterinos y sistemas intrauterinos existentes. Los modelos también permitieron un procedimiento in-vitro para la prueba de los atributos relativa que se puede repetir, con la posibilidad de incluir tejido animal para la prueba absoluta.

10 La presión causada por el sistema intrauterino sobre las paredes del útero y el cuello fue evaluada usando un modelo de prueba de laboratorio y un modelo virtual asistido por computadora. La correcta colocación y la tendencia a la expulsión pueden ser deducidos en base a las fuerzas relativas que el sistema ejerce sobre el fondo, las paredes uterinas y el cuello.

20 Los experimentos realizados con modelos de prueba de laboratorio confirmaron que las fuerzas de inserción dependían principalmente de las dimensiones, las características del diseño y de las propiedades del material del sistema intrauterino. Las fuerzas requeridas para la remoción del sistema intrauterino, que representan la propensión del sistema a la expulsión, dependen de las dimensiones, la flexibilidad y el diseño de los SIUs.

25 Los sistemas intrauterinos de acuerdo con la presente invención tienen un cuerpo con superficies romas y curvas suaves sin características aguzadas que podrían causar lesiones uterinas. Por lo tanto, cumplen especialmente con los requerimientos para un sistema intrauterino ideal.

30

De acuerdo con la invención, se halló que los sistemas intrauterinos que tienen un marco cerrado, continuo, ejercen presiones relativamente bajas, lo que sugiere que estos son más cómodos que la mayoría de los dispositivos y sistemas intrauterinos existentes. Los sistemas intrauterinos que tienen, por ejemplo, un marco de forma de útero más natural aparecen en las pruebas de simulación buscando el fondo, como opuestos a los sistemas que tienen esencialmente marcos de forma redondeada. Especialmente los marcos poligonales tales como triangulares y pentagonales, así como también con forma de escudo y con forma de almendra, es decir, aquellos marcos que se ahúsan hacia el cuello, ejercen generalmente una mayor proporción de fuerza total sobre el fondo, de este modo presenta una tendencia muy baja a la expulsión o que no presentan esta tendencia. Además, estos marcos tienen una proyección reducida en las uniones útero-tubarias y por lo tanto no irritan las paredes uterinas en absoluto.

Las formas más redondeadas que tienen una tendencia a extenderse o alargarse hacia abajo o en ambas direcciones y ejercen presión sobre el cuello, tienen mayor tendencia a la expulsión. El tamaño del sistema intrauterino es naturalmente un factor importante. Los marcos poligonales que tienen esquinas redondeadas, por ejemplo, en forma de almendra y escudo, que fueron modelados intencionalmente demasiado grandes para el útero, tienen una propensión a alargarse y aplicar presión sobre el fondo y el cuello. Algunos marcos que buscan el fondo, aunque no ejercen presión sobre el cuello pueden aplicar una fuerza mayor sobre las paredes del útero superior,

especialmente si la parte superior del marco es muy rígida o relativamente grande. Este problema que perjudica las propiedades de cumplimiento puede ser solucionado optimizando el tamaño del marco y seleccionando material
5 adecuado para el marco. Una sección transversal más plana del marco poligonal, como opuesta a una sección transversal sustancialmente redonda, tiende a aumentar la memoria del dispositivo y la fuerza de apertura y también da lugar a presiones más bajas en el útero lo que sugiere que un
10 diseño basado en esta forma podría exhibir las propiedades de búsqueda del fondo y alto cumplimiento. Además, la sección transversal variable del marco, por ejemplo, con adelgazamientos localizados en las esquinas de un marco poligonal, se puede usar para reducir la rigidez.

15 Métodos de fabricación

Los sistemas intrauterinos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en el arte. Se puede usar una variedad de técnicas de procesamiento termoplásticas, incluyendo, por
20 ejemplo, técnicas de extrusión, tales como extrusión, co-extrusión, extrusión multi-capas, extrusión multi-lumen, etc., y técnicas de moldeo, tales como moldeo rotacional y moldeo por inyección incluyendo co-inyección o tecnología de moldeo por inyección secuencial, moldeo por inyección
25 laminar, en donde se desean estructuras multicapa, compresión o cualesquiera otros métodos apropiados conocidos en el arte. La geometría deseada del sistema intrauterino se puede lograr usando matrices de extrusión o moldes de forma y tamaño apropiados. El marco y el depósito
30 pueden ser fabricados separadamente realizándose a

continuación el ensamblado, simultáneamente o secuencialmente.

El moldeo por inyección de uno o más materiales poliméricos, y materiales termofraguados en particular, se puede usar para producir eficientemente un marco, un depósito que comprende una membrana y un núcleo, que contiene opcionalmente un agente activo, o un sistema intrauterino completo que comprende un marco y un depósito. La composición de polímeros puede ser inyectada en una cavidad de molde de forma deseada secuencialmente con una o más jeringas o toberas de inyección, o simultáneamente usando una tobera de co-inyección que tiene dos aberturas axialmente simétricas. El molde puede ser capaz de producir más de un artículo en un ciclo de inyección dado mediante el uso de múltiples cavidades de molde. Los moldes y los diseños de los moldes son bien conocidos el arte, y pueden ser seleccionados o adaptados para producir la forma física deseada del producto.

Otro método de fabricación preferido comprende la extrusión. Una composición de polímero seleccionada es extruida a través de una matriz adecuada para formar un extruido tipo varilla o tipo tubo que tiene un diámetro y una forma deseados de la sección transversal. La fibra se corta en partes que tienen una longitud apropiada requerida para formar el marco, el depósito o el elemento de soporte para el marco, cada uno tiene un tamaño y forma deseados. Las partes pueden ser ensambladas luego de cualquier manera usando diferentes métodos adecuados para este propósito, por ejemplo, al colocar la pieza o las piezas en un molde que tiene una forma deseada para producir un depósito tipo

varilla que tiene uno o más núcleos, o un marco cerrado continuo como se describió anteriormente. Los extremos de las partes extruidas pueden ser unidos entre sí apropiadamente usando un elemento de acoplamiento.

5 El elemento de acoplamiento puede ser cualquier método, mecanismo, dispositivo o material conocido en el arte para unir materiales o estructuras entre sí. Los medios de acoplamiento ilustrativos incluyen, por ejemplo, moldeo por inyección, técnicas de soldadura, tales como la
10 técnica de soldadura con gas caliente bien conocida en el arte, unión por solventes, unión por adhesivos, uso de una capa de una composición que forma un elastómero reticulable, no curada, fusión por calor, unión por calor, presión, y similares. Cuando se fabrica el marco, la
15 sustancia polimérica tiene que ser suficientemente plegable cuando está seca para permitir que las varillas se doblen y se les de la forma final del marco.

Los elementos de marco tubulares también se pueden unir como un sistema cerrado mediante el uso de un
20 tapón o un obturador hecho de un material inerte, biocompatible. Ejemplos de materiales adecuados son metales, tales como oro, plata o aleaciones de plata, tantalio, platino, vidrio o material cerámico o cualesquiera polímeros adecuados. Si se desea, se puede
25 usar un adhesivo biocompatible para sellar mejor o adherir mejor el tapón o el obturador al elemento de marco.

La capa de polímero, una membrana o una película, puede ser aplicada sobre el marco, el núcleo o el conjunto de núcleos de acuerdo con métodos conocidos tales como los
30 métodos de extrusión o moldeo por inyección, recubrimiento,

rociado o inmersión. Se puede usar un recubrimiento discontinuo para producir depósitos con extremos sellados. Como una alternativa, se puede usar el tubo de membrana prefabricado. El tubo se expande primero mecánicamente, por
5 ejemplo, con un dispositivo adecuado o al usar, por ejemplo, gas presurizado, tal como aire, o al expandir el tubo en un solvente adecuado, tal como ciclohexano, diglima, isopropanol, o en una mezcla de solventes, después de lo cual el tubo de membrana expandido se monta sobre el
10 núcleo. Cuando se evapora el solvente, la membrana se ajusta sobre el núcleo.

Los depósitos que comprenden varios núcleos o el elemento de marco que consiste en más de un segmento, también puede ser preparado, por ejemplo, con un método de
15 coextrusión descrito en la patente finlandesa FI 97947. El polímero o la composición de polímero se procesan a la forma y tamaño deseados usando métodos de extrusión conocidos. La capa de membrana puede ser aplicada luego sobre los núcleos prefabricados adecuadamente dimensionados
20 al alimentar cada uno de los núcleos en el extrusor seguido o bien por otro núcleo o por un espacio vacío lleno con aire, el cual durante el procedimiento de extrusión será llenado con el material de membrana.

El elemento de soporte puede ser de material
25 sólido o hueco y puede ser preparado de una manera similar.

El depósito puede estar prácticamente en cualquier punto dentro del marco, uniéndose por lo menos un extremo del depósito a cualquier punto en la superficie interior del marco usando varios métodos alternativos. Para
30 lograr una inserción simple, el depósito está unido

preferentemente a la parte superior o inferior del marco, o a ambas partes. El marco o el depósito comprenden elementos de retención o bloqueo para fijar y retener el depósito y para evitar que se desplace.

5 El depósito puede ser fijado en el marco usando diferentes métodos. El marco puede comprender, por ejemplo, una extensión alargada en forma de un eje, núcleo, varilla o espiga, o similar, de metal o polímero, en un punto adecuado en el cual se ensambla el depósito tipo tubo
10 hueco, preferentemente al agrandar primero el diámetro del tubo del depósito en cierto grado, por ejemplo, usando presión o expansión con solvente, y luego al deslizar simplemente el depósito sobre la extensión o al insertar la extensión en el depósito hueco. La extensión es
15 preferentemente flexible para facilitar el ensamblado del depósito en el mismo. Después que se ha ensamblado el depósito, el extremo libre de la extensión alargada puede ser, por ejemplo, termoformado para crear una característica de retención física para retener
20 mecánicamente el depósito y evitar que se desplace. Para mantener al depósito en el lugar, la extensión puede comprender también un elemento de bloque conformado adecuadamente o un obturador, sobre el cual se inserta el depósito expandido.

25 El marco también puede comprender un elemento de soporte de metal o polímero que se dobla en los extremos para formar extensiones tipo varilla sobre las cuales se ensambla o moldea el depósito. Los extremos de un marco abierto o mitades de marco pueden ser insertados en el
30 depósito para unir el depósito y el marco entre sí formando

así simultáneamente el sistema intrauterino que tiene un marco cerrado continuo. Los extremos de un marco abierto también pueden ser doblados para formar extensiones, en las cuales se ensambla o moldea el depósito. Además, el
5 depósito puede ser fabricado al recubrir la extensión con una capa de polímero que contiene una sustancia terapéuticamente activa, usando moldeo por inyección, inmersión, rociado y similares.

Otros métodos para unir el depósito al marco
10 incluyen, por ejemplo, técnicas conocidas de soldadura, uso de un adhesivo, o uso de insertos, broches, conectores, adaptadores, elementos tipo gancho para la ropa o abrazaderas o similares, de metal o polímero, especiales. El sistema intrauterino también puede ser fabricado usando
15 una copa, tapón o manguito de metal o polímero que retiene mecánicamente el depósito, los hilos y el marco o los extremos de un elemento de marco abierto. La copa, el tapón o el manguito podrían ser estriados en la superficie interior para reducir la posibilidad de "pegado" y para
20 permitir una separación más fácil. En este caso los hilos sobresalen preferentemente a través de la base de la copa. Estos métodos son especialmente adecuados para ser usados con depósitos sólidos, es decir, los depósitos que no tienen una estructura tipo tubo, hueca. Un sistema
25 intrauterino completo puede ser fabricado además usando, por ejemplo, técnicas de moldeo por inyección.

El marco de acuerdo con la invención puede ser fabricado principalmente de cualquier tamaño que se requiera. Para un funcionamiento y una comodidad de uso
30 óptimas el tamaño exacto depende del mamífero y de la

aplicación particular, y el tamaño debería ser tal que el sistema no tendría una tendencia a moverse o girar dentro de la cavidad uterina de tamaño promedio. Para una mujer un diámetro exterior del marco es típicamente de 18 a 42 mm, preferentemente de 20 a 38 mm o de 22 a 36 mm. El diámetro de sección transversal es típicamente de 0.5 a 10 mm, preferentemente de 1 a 6 mm y más preferentemente de aprox. 1.5 a 4 mm.

Las dimensiones del depósito dependen de la aplicación en la cual se usa el sistema intrauterino. Las dimensiones de un sistema de liberación que contiene el fármaco dependen de la velocidad de liberación esperada de la sustancia terapéuticamente activa y de la vida media esperada del sistema intrauterino. Típicamente el diámetro exterior del depósito, o la altura y el ancho en caso de un depósito plano o rectangular, pueden variar de 0.5 a 5 mm, preferentemente de 1 a 3.5 mm. Si el depósito es fabricado por métodos de recubrimiento, el espesor de pared puede ser de 0.01 a aprox. 5 mm, preferentemente de 0.2 a 3.5 mm. La longitud del depósito puede variar de 0.5 mm hasta el diámetro interior del marco, preferentemente de 15 a 36 mm.

El espesor de la capa de polímero, la membrana o la película, que envuelve al núcleo es tal que puede ser fabricado dentro de tolerancias aceptables por métodos conocidos en el arte y convenientemente se encuentra dentro del rango de desde 0.01 a 1.0 mm, preferentemente de 0.1 a 0.6 mm. El espesor de una capa de polímero que separa los núcleos puede ser de aprox. 0.01 a 5 mm.

Los sistemas de liberación intrauterinos de acuerdo con la invención pueden ser fabricados

asépticamente o pueden ser esterilizados usando métodos conocidos, por ejemplo, usando esterilización física, química o técnica.

El marco es fabricado preferentemente por moldeo
5 por inyección usando métodos conocidos y herramientas que tienen la forma y el tamaño adecuados. El depósito de acuerdo con la presente invención puede ser fabricado fácilmente de acuerdo con técnicas estándar. Una vez que se ha seleccionado la composición del polímero del núcleo o de
10 los núcleos, se logra la forma deseada del depósito, por ejemplo, por moldeo, moldeo por extrusión, o por otros procedimientos apropiados. Cuando el material del núcleo comprende polímeros tales como elastómeros de silicona, puede ser necesario un paso adicional de curado. La
15 membrana o capa de película se aplica al núcleo así conformado usando un método apropiado como se comentó anteriormente, por ej., al expandir un tubo de polímero prefabricado en un solvente adecuado o usando estiramiento mecánico, colocándolo sobre el núcleo y al permitir que el
20 polímero se seque en el lugar, o por inmersión, envoltura, rociado, laminado o de acuerdo con otras técnicas conocidas.

Una sustancia terapéuticamente activa en una forma finamente molida o incluso micronizada se mezclará en
25 el material de polímero del núcleo antes del procesamiento para lograr una dispersión sustancialmente uniforme. Un experto en el arte podrá fácilmente elegir la geometría del dispositivo y la composición de polímero de modo que se logre la liberación diaria deseada del por lo menos un
30 agente farmacológicamente activo, y para determinar la

cantidad del agente terapéuticamente activo requerida para cada aplicación específica y para el tiempo de duración deseado. Aquí el término "geometría" del dispositivo comprende principalmente y específicamente las dimensiones y el tamaño general del depósito, es decir, el diámetro de sección transversal, o la altura y el ancho, así como también la longitud.

Se puede usar una variedad de diferentes sustancias profilácticas o terapéuticamente activas relacionadas con la invención. Por "sustancia terapéuticamente activa" se entiende cualquier sustancia o una sal, un éster o un precursor de la misma, la cual al ser administrada en el útero es capaz de defender contra, o tratar, un estado de enfermedad en el cuerpo humano o animal. Por "sustancia profiláctica" se entiende cualquier sustancia (o su sal o precursor) efectiva para defender contra un estado de enfermedad en el cuerpo humano o animal, preferentemente el cuerpo humano. Una o varias sustancias activas pueden ser materiales hidrófilos o lipófilos.

Las sustancias terapéuticamente activas o profilácticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: hormonas, esteroides, fármacos anticonceptivos, fármacos para la terapia de reemplazo hormonal, moduladores de receptor de andrógeno selectivos (SARM), medicamentos para el tratamiento de síndrome premenstrual, medicamentos para el tratamiento de endometriosis, medicamento para el tratamiento de fibroides uterinos (leiomioma e leiomiomasarcoma uterinos), medicamento para desgarre

cervical/inducción de parto, moduladores de receptor de estrógenos selectivos (los SERM), moduladores de receptor de progestina selectivos (SPRM), sustancias antipalúdicas, medicamentos para la osteoporosis, antiprogestinas, 5 inhibidores de aromatasa, sustancias activas óseas, sustancias contra la incontinencia urinaria, inhibidores de recaptación de serotonina (los SSRI), medicamentos para trastornos genitourinarios, medicamentos antieméticos, antagonistas de 5HT3, factores anti-angiogénesis, factores 10 de crecimiento, enzimas, anestésicos, analgésicos, anticoagulantes y sustancias trombolíticas, sustancias antiinflamatorias, antimicrobianos, sustancias contra protozoarios, sustancias antivirales, neuroléptidos y medicamentos antipsicóticos, antagonistas y agonistas de 15 opiáceos, sustancias antifibroides, antihipertensivos, inhibidores de angiotensina, sustancias contra protozoarios, medicamentos contra la adicción, factores antiangiogénicos, sustancias antibacterianas, sustancias quimioterapéuticas anticancerígenas, antimicóticos, 20 antioxidantes, diuréticos, medicamentos para el sistema nervioso central, sustancias fibrinolíticas, eliminadores de radicales libres, sustancias para genoterapia, factores de crecimiento, factores neurotróficos, péptidos, sustancias para tratamiento fotodinámico, proteínas, 25 sustancias simpaticomiméticas, inhibidores de trombina, sustancias trombolíticas y combinaciones de por lo menos dos de los anteriores.

Las sustancias terapéuticamente activas especialmente adecuadas para uso en la presente invención 30 incluyen gestágenos que se seleccionan del grupo de

levonorgestrel, norgestimat, noretisteron, didrogesteron,
 drospirenona, 3- β -hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel
 (=etonogestrel), 17-desacetilnorgestimat, 19-
 norprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol,
 5 amgeston, clormadinona, ciproterona, demegestona,
 desogestrel, dienogest, dihidrogesteron, dimetisterona,
 etisterona, etinodioldiacetato, flurogestonacetato,
 gastrinona, gestodena, gestrinona,
 hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol
 10 (=linoestrenol), mecirogestona, medroxiprogesterona,
 megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona
 (=noretisterona), noretinodrel, norgestrel (que incluye a
 d-norgestrel y dl-norgestrel), nogestrienona,
 normetisterona, progesterona, quingestanol, (17 α)-17-
 15 hidroxil-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona,
 tibolona, trimegestona, algestona acetofenida, nestorona,
 promegestona, 17-hidroxiprogesteronéster, 19-nor-17-
 hidroxiprogesterona, 17- α -etinil-testosterona, 17- α -etinil-
 19-nor-testosterona, d-17- β -acetoxi-13- β -etinil-17- α -
 20 etinil-gon-4-en-3-onoxima, tanaproget o estrógenos que se
 seleccionan del grupo de etinilestradiol, mestranol,
 quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol,
 estetrol y estrógenos equinos conjugados.

La cantidad de la sustancia terapéuticamente
 25 activa incorporada en el depósito del sistema de liberación
 varía en base en de la sustancia terapéuticamente activa
 particular, el efecto terapéutico deseado y el tiempo
 durante el cual se espera que el sistema proporcione el
 tratamiento. Depósitos con diversas formas y tamaños pueden
 30 ser formulados para administrar dosis para diferentes áreas

terapéuticas. El límite superior para la cantidad de la sustancia terapéuticamente activa depende del tamaño del depósito. El límite inferior depende de la actividad de la sustancia terapéuticamente activa y del tiempo de liberación esperado. Un experto en el arte será capaz de determinar fácilmente la cantidad de la sustancia terapéuticamente activa requerida para cada aplicación específica del sistema de liberación. Preferentemente, la cantidad de sustancia terapéuticamente activa varía de entre casi cero a 70% en peso, cuando se mezcla con la composición de polímero, la cantidad preferida se encuentra entre 20 y 60% en peso. Otros rangos posibles de la cantidad de la sustancia terapéuticamente activa son 0.5-70% en peso, 5-65% en peso, 10-50% en peso, 25-70% en peso, 50-60% en peso y 40-50% en peso.

En base a lo mencionado anteriormente, un objeto adicional de la invención es un método para fabricar un sistema intrauterino que tiene un marco cerrado continuo y un depósito unido al marco, el método comprende moldeo por inyección, extrusión o compresión del marco y el depósito simultáneamente, o usando un procedimiento secuencial que comprende los pasos de preparar el marco, preparar la primera composición que comprende un agente terapéuticamente activo y una composición de polímero para proveer un núcleo, preparar la segunda composición que comprende una composición de polímero para proveer una membrana que envuelve el núcleo, combinar el núcleo y la membrana para producir un depósito, y unir entre sí el depósito y el marco.

30 Prueba mecánica de los marcos

Las propiedades mecánicas de los sistemas intrauterinos, y especialmente del marco, tienen que asegurar una compatibilidad uterina óptima y la aceptabilidad de la usuaria. Si la resistencia mecánica es demasiado baja, el sistema podría ser expulsado del útero o ser propenso a la ruptura. Si la resistencia mecánica es demasiado alta, la falta de flexibilidad del dispositivo podría causar irritación o ulceración del tejido uterino. Por lo tanto, las características mecánicas, la flexibilidad y la memoria de los marcos fueron evaluadas usando métodos estándar de compresión descritos en la literatura. La flexibilidad se prueba para caracterizar la propiedad de un marco para resistir la deformación de corto plazo baja y moderada. La memoria se mide para caracterizar la capacidad de un marco de recuperar su forma después de una compactación aguda.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

20 Preparación del núcleo

Se mezclan 98.8 partes en peso de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) y 1.2 partes en peso de diclorobenzoilperóxido-polidimetilsiloxano en pasta (50% de diclorobenzoilperóxido) con un molino de dos rodillos. La mezcla se extruida para formar una varilla con un diámetro exterior de 1.8 mm y curada por calor a +150°C durante 15 minutos, durante los cuales se produce la reticulación. El núcleo reticulado se corta a una longitud de 23 mm.

30 Preparación de la membrana

Se mezclan 100 partes en peso de poli-
(trifluoropropilmetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) lleno
de sílice, en el cual el contenido de unidades de
trifluoropropil-metilsiloxano era de 99 moles por ciento;
5 es decir, el grado de sustitución de trifluoropropilo es de
49.5%, y 1.2 partes en peso de diclorobenzoilperóxido-
polidimetilsiloxano en pasta (50% de
diclorobenzoilperóxido) con un molino de dos rodillos. La
mezcla es extruida en una forma tipo tubo con un espesor de
10 pared de 0.22 mm y curada por calor.

Preparación del depósito

El tubo de membrana de 25 mm es expandido con
ciclohexano y extendido sobre el núcleo. Se deja evaporar
el ciclohexano. Los extremos del depósito se cierran con un
15 adhesivo de silicona.

EJEMPLO 2

Preparación del núcleo

El núcleo con una longitud de 18 mm se prepara de
acuerdo con el Ejemplo 1.

20 Preparación de la membrana

Se mezclan 99 partes de poli(dimetilsiloxano-co-
vinilmetilsiloxano) lleno de sílice, 10 ppm de catalizador
de Pt (del reactivo) y 0.03 partes de inhibidor (etinil
ciclohexanol) y aproximadamente 0.6 partes de reticulador
25 poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un
molino de dos rodillos. El material de membrana es extruido
en una forma tipo tubo con un espesor de pared de 0.3 mm y
curado por calor.

EJEMPLO 3

30 Preparación del núcleo

Se mezclan 99.6 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0.4 partes de reticulador poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0.02 partes de inhibidor etinil ciclohexanol y 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo) en vinil-metil-siloxano en un molino de amasado. La mezcla es extruida en una forma tipo tubo con un espesor de pared de 0.7 mm y un diámetro exterior de 2.6 mm. El extrudado es curado por calor a +115°C durante 30 minutos, enfriado y cortado a la longitud de 30 mm.

Preparación de la membrana

Se mezclan 9 partes de copolímero de multibloques de poli(óxido de etileno)-b-poli(dimetilsiloxano) terminado en α,ω -diviniléter (PEO-b-PDMS), 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) lleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0.03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2 partes de reticulador poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. La mezcla es extruida en una forma tipo tubo con un espesor de pared de 0.15 mm y curada por calor.

Preparación del sistema intrauterino

El tubo de membrana que tiene la longitud de 3.1 mm es expandido en isopropanol y extendido sobre el núcleo. Se deja evaporar el ciclohexano. A continuación se expande el depósito en isopropanol y se extiende sobre la extensión alargada del marco que comprende la composición de poliuretano termoplástico. Se deja evaporar nuevamente el ciclohexano.

EJEMPLO 4

Preparación del núcleo

Se mezclan 48.5 partes de PEO-b-PDMS, 49 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0.02 partes del inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2.4 partes de reticulador poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. La mezcla es extruida para formar una varilla con un diámetro exterior de 2.1 mm y curada por calor a +150°C durante 15 minutos, durante los cuales se produce la reticulación. El núcleo reticulado se corta a una longitud de 15 mm.

Se prepara el segundo núcleo de acuerdo con el Ejemplo 3. El núcleo reticulado que tiene un diámetro exterior de 2.1 mm se corta a una longitud de 10 mm.

Preparación de la membrana y el depósito

Se mezclan 9 partes de PEO-b-PDMS, 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) lleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0.03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2 partes de reticulador poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. El material de membrana es extruido por recubrimiento sobre los dos núcleos preparados anteriormente insertándolos sucesivamente a través de la tobera interior. El espesor de pared formado de la membrana es de 0.2 mm.

Preparación del sistema intrauterino

El hilo es envuelto primero alrededor del marco triangular y los extremos del hilo se pasan luego a través

del agujero en la parte inferior de una copa de plata. A continuación se coloca el depósito dentro del marco en el vértice de la parte inferior. El vértice de la parte inferior del marco con el depósito es introducido en la
5 copa de plata y los hilos se tiran ajustándolos para asegurarse de que las tres partes están ubicadas y se ata un nudo para asegurar el conjunto. Los hilos se cortan luego a la longitud apropiada.

EJEMPLO 5

10 Preparación del núcleo

Se mezclan 48.5 partes de PEO-b-PDMS, 49 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0.02 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2.4 partes de
15 reticulador poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. La mezcla es extruida para formar una varilla rectangular, plana, con esquinas levemente redondeadas y se cura por calor a +150°C durante 15 minutos, durante los cuales se produce la reticulación.
20 Los diámetros exteriores del núcleo son 0.9 mm (altura) y 2.1 mm (ancho). El núcleo reticulado se corta a la longitud de 22 mm.

Preparación del sistema intrauterino

Para preparar el depósito, el núcleo se recubre
25 por inmersión con una membrana PDMS que tiene un espesor de pared de 0.22 mm. Se prepara un marco pentagonal con esquinas redondeadas de poliuretano termoplástico por moldeo por inyección. El depósito se une a la parte superior del marco usando un conector eléctrico modificado.
30 La parte superior del broche o conector se enrolla sobre el

marco y es ajustado alrededor del marco. El otro extremo, la aleta, es asegurada detrás del depósito que se mantiene en el lugar mediante las mordazas del conector enrollado alrededor del depósito.

5

EJEMPLO 6

Preparación del núcleo

Se mezclan 54 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 45.5 partes en peso de levonorgestrel, 0.4 partes de reticulador poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0.02 partes de inhibidor etinil ciclohexanol y 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie reactiva) en vinil-metilsiloxano en un molino de amasado. La mezcla se extruyó y curó por calor a +115°C durante 30 minutos y se enfrió. El núcleo reticulado que tiene un diámetro exterior de 2.2 mm se cortó a una longitud de 20 mm.

Preparación de la membrana

Se mezclan 27 partes de copolímero de multibloques de poli(óxido de etileno)-b-poli(dimetilsiloxano) terminado en α,ω -diviniléter (PEO-b-PDMS), 71 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) lleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie reactiva), 0.03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2 partes de reticulador poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. La mezcla se extruyó en una forma tipo tubo con un espesor de pared de 0.22 mm y se curó por calor.

Preparación del sistema de liberación

30

La membrana se expandió en isopropanol y se

extendió sobre el núcleo. El depósito así formado se unió en un broche metálico fijado en forma ajustada a la parte inferior del marco pentagonal que comprende elastómero de poliuretano termoplástico.

5

EJEMPLO 7

Preparación del sistema intrauterino que comprende el marco, el depósito, un anillo de plata y el hilo de remoción

El marco es moldeado por inyección. Se inyecta
10 termoplástico fundido a alta presión en un molde, que es el inverso de la forma del marco. El marco moldeado es expulsado de la herramienta y cuando se ha enfriado se retiran el orificio y el macho y se corta cualquier rebaba. A continuación se ensamblan el anillo de plata y el
15 depósito tipo tubo prefabricado sobre el eje central del marco. El extremo libre del eje central es termoformado luego para crear una característica de retención física para retener mecánicamente el depósito y evitar que se desplace. A continuación se enrolla el hilo a través del
20 marco y se sujeta con un nudo. Los hilos se cortan luego a la longitud apropiada.

Se apreciará que los métodos de la presente invención pueden ser incorporados en la forma de una variedad de modalidades, de las cuales solo algunas se
25 divulgan en la presente. Resultará evidente para el especialista en el campo que existen otras modalidades y que no se apartan del espíritu de la invención. Por lo tanto, las modalidades descritas son ilustrativas y no deberían ser interpretadas como restrictivas.

30

REIVINDICACIONES

1. Sistema intrauterino para una inserción durante un tiempo prolongado en una cavidad uterina, caracterizado porque el sistema intrauterino comprende un depósito y un marco cerrado y flexible, continuo, de forma poligonal, en donde por lo menos un extremo del depósito está unido a la superficie interior del marco y el depósito comprende por lo menos una sustancia terapéuticamente activa.

2. Sistema intrauterino de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el marco es triangular o pentagonal.

3. Sistema intrauterino de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el marco y el depósito comprenden una composición de polímero flexible.

4. Sistema intrauterino de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la composición de polímero comprende elastómero basado en siloxano, poliuretano termoplástico, elastómero de poliuretano termoplástico, EVA, polietileno, elastómero de silicona y poliuretano termoplástico o una mezcla de por lo menos dos de los mismos.

5. Sistema intrauterino de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la composición de polímero del marco y el depósito es igual o diferente.

6. Sistema intrauterino de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la sección transversal del marco es circular, semicircular, ovalada, plana, elíptica, rectangular,

angular, poligonal o de forma de estrella.

7. Sistema intrauterino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la sección transversal del depósito es circular,
5 ovalada, plana, elíptica, rectangular, angular, poligonal o de forma de estrella.

8. Sistema intrauterino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el depósito comprende por lo menos un núcleo.

10 9. Sistema intrauterino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque por lo menos uno de los núcleos del depósito está envuelto por una capa de polímero.

15 10. Sistema intrauterino de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la composición de polímero de por lo menos un núcleo y la capa de polímero que envuelve al núcleo son iguales o diferentes.

20 11. Sistema intrauterino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el marco comprende un elemento de soporte que consiste en una composición de polímero o un metal biocompatible.

25 12. Sistema intrauterino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende hilos para la remoción, ubicación o detección del sistema.

30 13. Sistema intrauterino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el sistema comprende por lo menos un elemento que mejora las imágenes para mejorar la detección y/o la

ubicación del sistema.

14. Sistema intrauterino de conformidad con a reivindicación 13, caracterizado porque el elemento que mejora las imágenes es seleccionado entre el grupo que
5 consiste en:

a) un recubrimiento de metal inerte en por lo menos una parte del cuerpo del sistema intrauterino;

b) insertos, broches, anillos o manguitos de metal inerte colocados en forma fija en el cuerpo del
10 sistema intrauterino;

c) partículas o polvo ferromagnético o metálico o sales de metales alcalinos o metales adecuados mezclados durante el paso de mezclado en las materias primas del marco, el núcleo o la membrana del sistema intrauterino, y

15 d) una copa, conector, adaptador, abrazadera, manguito, eje o soporte metálico fijado en una posición adecuada en el marco, que también se puede usar para anclar o unir el depósito sobre el marco.

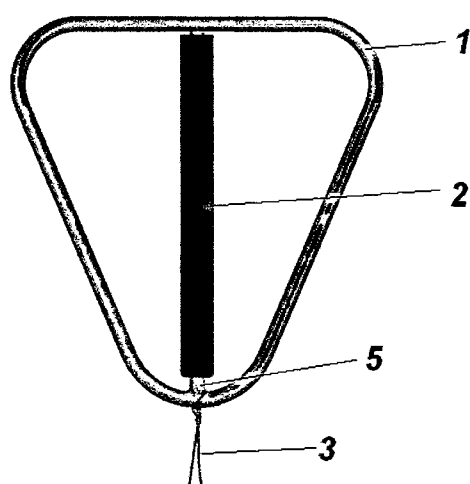
15. Sistema intrauterino de conformidad con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque el marco o el depósito comprende elementos de retención o bloqueo para retener el depósito y evitar que se desplace.

16. Método para fabricar un sistema intrauterino
25 que tiene un marco cerrado continuo y flexible de forma poligonal y un depósito que comprende por lo menos una sustancia terapéuticamente activa, depósito que está unido a la superficie interior del marco, el método comprende moldeado por inyección, extrusión o compresión del marco y el
30 depósito simultáneamente, o el uso de un procedimiento

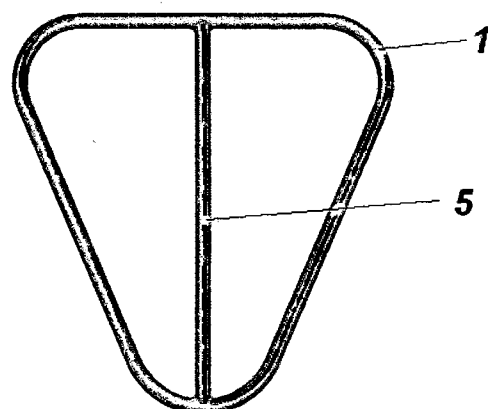
secuencial que comprende los pasos de preparar el marco, preparar la primera composición que comprende una sustancia terapéuticamente activa y una composición de polímero para proveer un núcleo, preparar la segunda composición que
5 comprende una composición de polímero para proveer una membrana que envuelve al núcleo, combinar el núcleo y la membrana para producir un depósito, y unir entre sí el depósito y el marco.

17. Método para suministrar una sustancia
10 terapéuticamente activa a un mamífero hembra, el método comprende los pasos de preparar un sistema intrauterino que comprende un marco continuo, cerrado y flexible de forma poligonal y un depósito unido a la superficie interior del marco, en donde el depósito comprende por lo menos un
15 núcleo que comprende una composición de polímero y una sustancia terapéuticamente activa mezclada en el mismo, colocar y mantener el sistema intrauterino en el útero del mamífero hembra durante un período de tiempo suficiente para suministrar una cantidad efectiva de la sustancia
20 terapéuticamente activa al mamífero hembra.

1/6

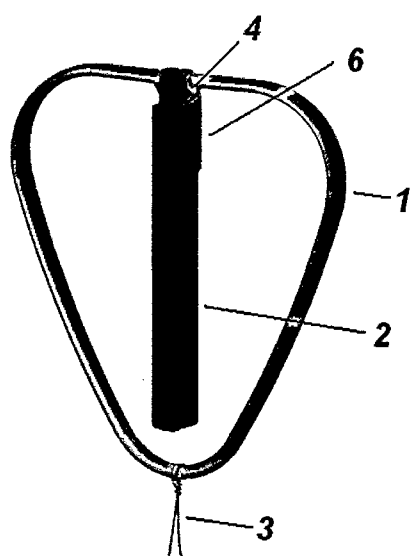


a

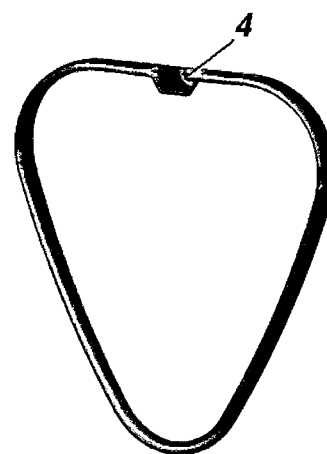


b

Figure 1



a



b

Figure 2

2/6

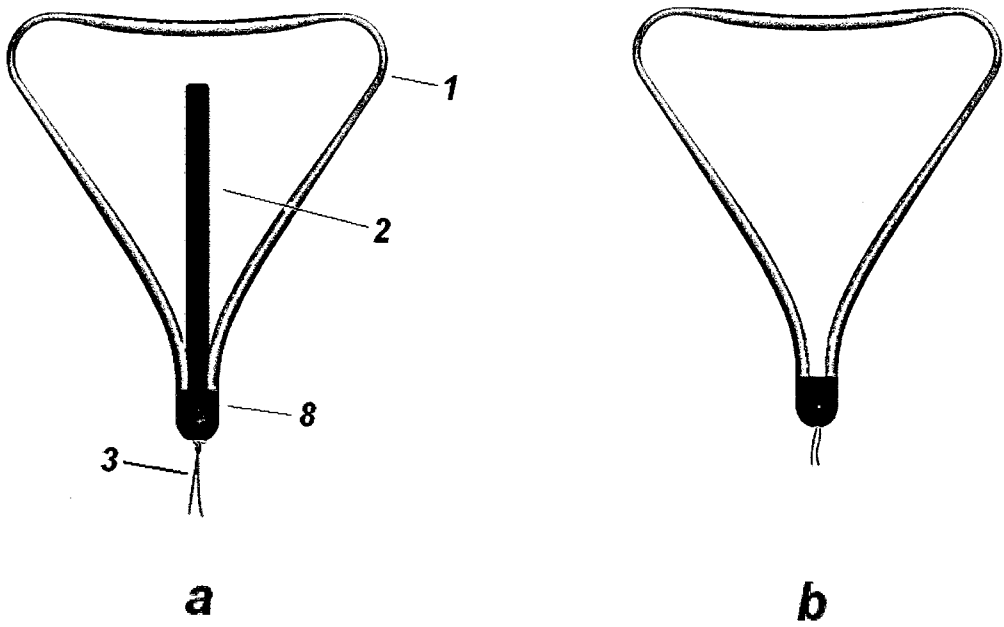


Figure 3

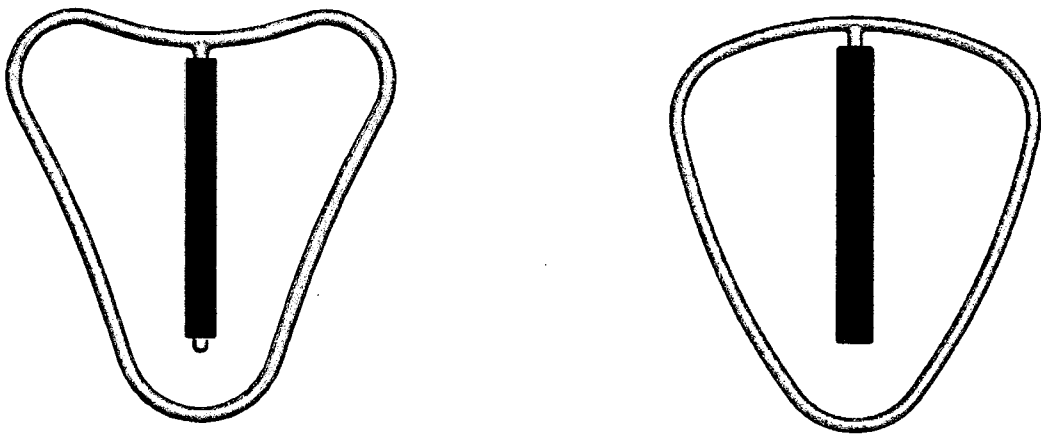


Figure 4

3/6

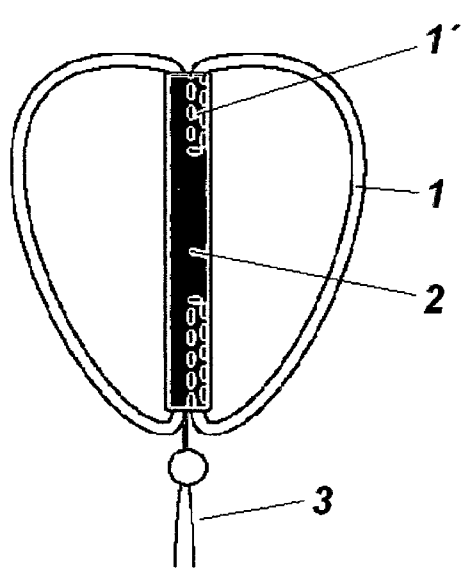
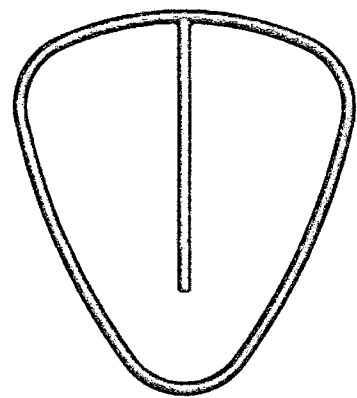
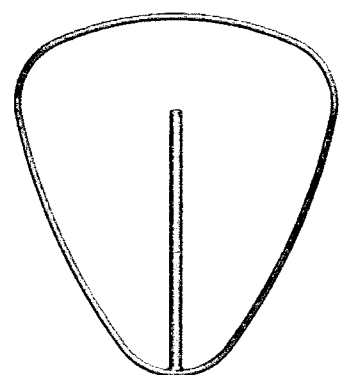


Figure 5



a



b



Figure 6

4/6

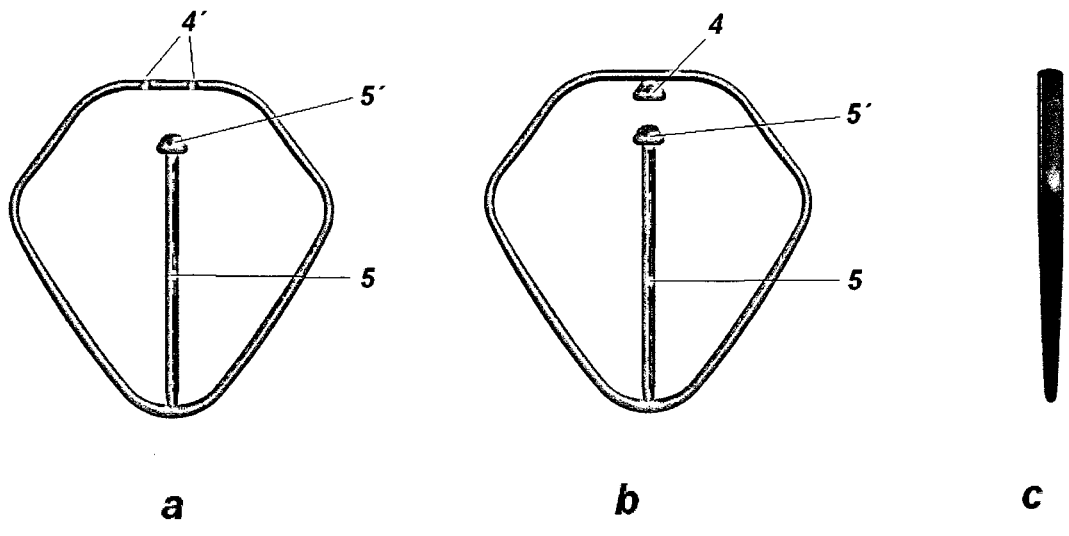


Figure 7

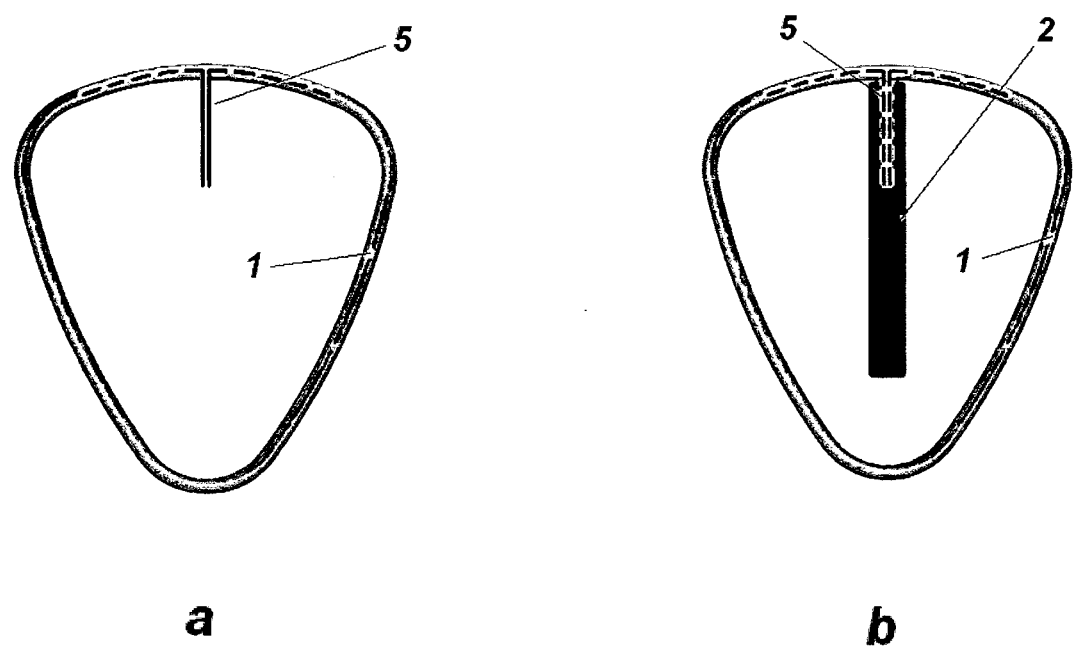


Figure 8

5/6

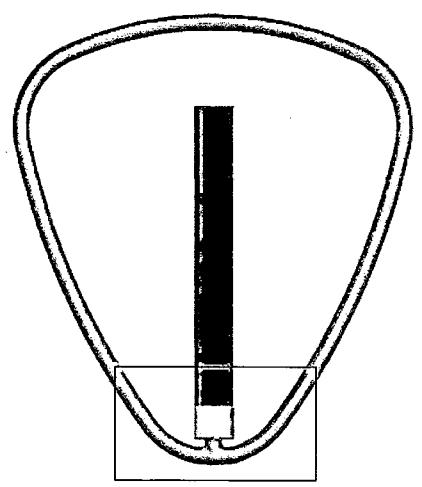
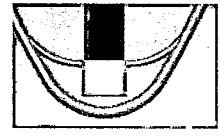
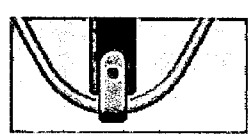
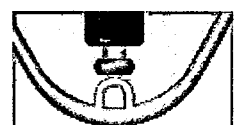


Figure 9



6/6

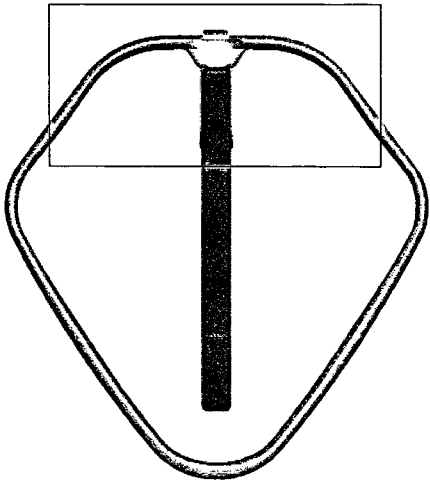
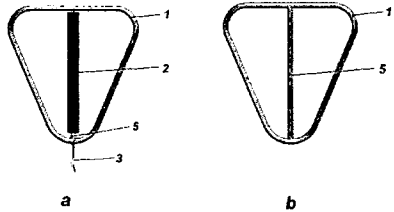


Figure 10



Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud: PCT/FI2009/050244 (22) Fecha de solicitud: 01.04.2009	
(51) Clasificación Internacional : (71)Solicitante (s): BAYER SCHERING PHARMA OY	
(72) Inventor (es): Ver anexo (74) Apoderado: JESUS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ	
(30) Prioridad: Si (31) 20085277 32) 02.04.2008 (33) FI	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02.11.10 (86) Datos relativos a la presentación de la PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01.04.2009 No. de solicitud: PCT/FI2009/050244 (87) Publicación internacional: Fecha: 08.10.2009 No. Publicación: WO/2009/122016	
(54) Título: SISTEMA INTRAUTERINO	
(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos sistemas intrauterinos y a métodos para fabricar tales sistemas. Un sistema intrauterino de acuerdo con la invención comprende un depósito y un marco continuo, cerrado y flexible.	



	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT	
(21) No. De solicitud: PCT/FI2009/050244	(51) int. Cl:	
(22) Fecha de solicitud: 01.04.2009	(71) Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA OY	
(30) Prioridad: Si	(72) Interventor (es): Ver Anexo Inventores	
(31) No. Prioridad: 20085277		
(32) Fecha: 02.04.2008		
(33) Pais: FI	(74) Apoderado (s): JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ	
(54) Título SISTEMA INTRAUTERINO		
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT		
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 02.11.2010		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 01.04.09 No. de solicitud PCT: PCT/FI2009/050244	(87) Publicación internacional Fecha: 08.10.2009 Fecha (dd/mm/aa) No. Publicación WO/2009/122016	

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos sistemas intrauterinos y a métodos para fabricar tales sistemas. Un sistema intrauterino de acuerdo con la invención comprende un depósito y un marco continuo, cerrado y flexible.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
PATENTE PCT	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐	DISEÑO INDUSTRIAL	☐
SOLICITANTE/S, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>BAYER SCHERING PHARMA OY</u>					
DOMICILIO	Pansiontie 47, FI-20210 Turku, Finland				
APODERADO TITULO	JESUS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ				
	SISTEMA INTRAUTERINO				
		CLASIFICACION			
EXPEDIENTE No.		FECHA DE SOLICITUD	ROLLO MICROFILM		
CERTIFICADO No.		FECHA DE CONCESION	VIGENCIA DESDE HASTA		
PRORROGA					
TRASPASO A					
INVENTOR (ES)	Ver Anexo Inventores				
OTROS					

ANEXO - SOLICITANTES		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: Bayer Schering Pharma Oy	IDENTIFICACIÓN
	Dirección: Pansiontie 47, FI-20210 Turku, Finland	C.C. ☐ NIT ☐
	Domicilio: Turku, Finland Lugar de Constitución: Finland Teléfono: 6235828 Fax: 6170614 Teléfono:	C.E. ☐ OTRO ☐ Número

ANEXO - INVENTORES

4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Kortesusu, Pirjo
	Dirección:
	Nacionalidad o Domicilio FI
	Nombre: Calvo Alonso, Ulla
	Dirección:
	Nacionalidad o Domicilio FI
	Nombre: Inki, Pirjo
	Dirección:
	Nacionalidad o Domicilio FI
	Nombre: Jukarainen, Harri
	Dirección:
	Nacionalidad o Domicilio FI
	Nombre: Jutila, Ilka
	Dirección:
	Nacionalidad o Domicilio FI
	Nombre: Lehtinen, Juha
	Dirección:
	Nacionalidad o domicilio: FI
	Nombre: Lukkari-Lax, Eeva
	Dirección:
Nacionalidad o domicilio FI	
Nombre Lyytikainen, Heikki	
Dirección:	
Nacionalidad o domicilio FI	
Nombre Moede, Joachim	
Dirección:	
Nacionalidad o domicilio FI	
Nombre: Nikander, Hannu	
Dirección:	
Nacionalidad o domicilio FI	
Nombre: Sallinen, Pirjo	
Dirección:	
Nacionalidad o domicilio FI	
Nombre: Tjader, Taina	
Dirección:	
Nacionalidad o domicilio FI	
Nombre: Macleod, Andrew	
Dirección:	
Nacionalidad o domicilio GB	
Nombre: Noble, Michael	
Dirección:	
Nacionalidad o domicilio GB	
Nombre: Whitaker, David	
Dirección:	
Nacionalidad o domicilio GB	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-135578- -00000-0000

Fecha: 2010-11-02 15:47:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 92,900
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

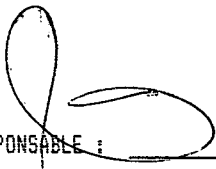
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
WOLF ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380486470	02/11/2010	3,271,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

100
100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 92,901
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-135578- -00000-0000

Fecha: 2010-11-02 15:47:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

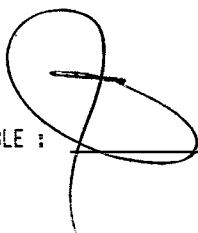
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
WOLF ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380486470	02/11/2010	3,271,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
7	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	182,000.00
		TOTAL :	\$ 182,000.00

SON: CIENTO OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-135578-00000-0000

Fecha: 2010-11-02 15:47:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES
---	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MÉNDEZ BERMÚDEZ JESÚS MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA OY

REFERENCIA	Radicación No.	10 135578
	Solicitud internacional	PCT/FI2009/050244
	Fecha inicio fase nacional	02/11/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

15789

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

03 DIC. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11